

ویرایش ۱۹

۲۰۱۵

بیماری‌های دستگاه تنفس

اصول طب داخلی هاریسون

تألیف

آنتونی فوسی
دن لونگو
جوزف لوسکالزو

دنيس کاسپر
استفان هوسر
لاری جیمسون

ترجمه

دکتر سالومه سادات صالحی

ویراستار

دکتر زهره مقسومی
متخصص داخلی



زیر نظر

دکتر غلامرضا درخشان دیلمی
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



**دنيس کاسپر، استفان هوسر، لاری جيمسون
آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو**

بیماری‌های دستگاه تنفس

ترجمه: دکتر سالومه سادات صالحی

ویراستار: دکتر زهره مقسومی

زیرنظر: دکتر غلامرضا درخشان دیلمی

فروست: ۹۹۸

ناشر: کتاب ارجمند با همکاری انتشارات ارجمند

صفحه‌آرا و طراح داخل متن: پرستو قدیم‌خانی

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید: محبوبه بازعلی‌پور

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: افشین

چاپ اول، آذر ۱۳۹۴، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۴۷-۵

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هرکس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های دستگاه تنفس / ویراستاران دنيس. ال کاسپر... [و دیگران]؛ مترجمان سالومه سادات صالحی.

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ارجمند، ۱۳۹۴.

مشخصات ظاهری: ۳۱۲ ص، وزیری.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۴۷-۵

وضعیت فهرست‌نویسی: فیا

یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخش تنفس از کتاب

"Harrison's principles of internal medicine, 19th ed, c2015".

یادداشت: بالای عنوان: اصول طب داخلی هاریسون

۲۰۱۵.

موضوع: تنفس -- اندام‌ها -- بیماری‌ها؛ ریه‌ها --

بیماری‌ها

شناسه افزوده: کاسپر، دنيس ال. Kasper, Dennis

I.; صالحی، سالومه سادات، ۱۳۶۱ - مترجم؛

هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸ م. اصول

طب داخلی هریسون.

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۴ ۹۶۴/ب RCV۳۱

رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۲

شماره کتابشناسی ملی: ۳۹۲۷۲۷۵

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶

شعبه رشت: خیابان نامجو، رویروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۳۲۸۷۶

شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۲۷۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، رویروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۲۶۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۵۹۹ ۱۰۰۰۰۰۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیری:

ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک

ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک

ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

فهرست مطالب

بخش اول تظاهرات اصلی و علائم بیماری‌ها..... ۹

۴۷e تنگی نفس..... ۱۱

۴۸ سرفه و هموپتزی..... ۱۹

بخش دوم سرطان شناسی..... ۲۹

۱۰۷ نئوپلاسم‌های ریه..... ۳۱

بخش سوم اختلالات دستگاه تنفسی..... ۶۳

۱۵۳ پنومونی..... ۶۵

۱۵۴ آبسه ریوی..... ۸۶

۳۰۰ ترومبوز سیاهرگ‌های عمقی و ترومبوآمبولی ریوی..... ۹۱

۳۰۵ برخورد با بیمار مبتلا به بیماری سیستم تنفسی..... ۱۰۴

۳۰۶e اختلال در عملکرد تنفسی..... ۱۰۸

۳۰۷ روش‌های تشخیصی در بیماری‌های تنفسی..... ۱۲۰

۳۰۸e اطلس تصویربرداری قفسه سینه..... ۱۳۰

۳۰۹ آسم..... ۱۴۸

۳۱۰ پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت و ارتشاحات ریوی همراه با ائوزینوفیلی .. ۱۷۲

۳۱۱ بیماری‌های ریوی محیطی و شغلی..... ۱۸۴

۳۱۲ برونشکتازی..... ۱۹۸

۳۱۳ فیروز کیستی..... ۲۰۳

۳۱۴ بیماری انسدادی مزمن ریوی..... ۲۱۰

۳۱۵ بیماری‌های بینابینی ریه..... ۲۲۵

۳۱۶ اختلالات پرده جنب..... ۲۴۴

۳۱۷ اختلالات مدیاستن..... ۲۵۰

۳۱۸ اختلالات تهویه..... ۲۵۲

۳۱۹ آپنه خواب..... ۲۵۸

بخش چهارم مراقبت‌های ویژه تنفسی ۲۶۷

۳۲۱ رویکرد به بیمار مبتلا به وضعیت بحرانی ۲۶۹

۳۲۲ سندرم زجر تنفسی حاد ۲۸۴

۳۲۳ حمایت تهویه‌ای مکانیکی ۲۹۲

۴۷۶e بیماری ارتفاع ۳۰۲

۴۷۷e طب مربوط به غواصی و طب هیپرباریک ۳۰۲

نمایه ۳۰۵

مقدمه

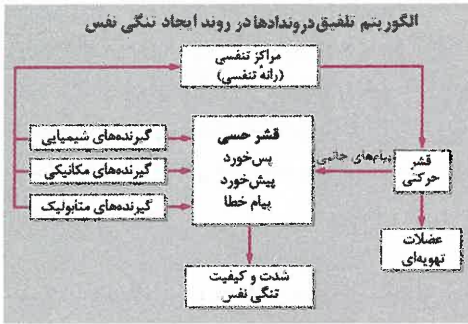
طب داخلی هاریسون کتابی است که برای همه پزشکان و در سراسر عمر طبابت از زمان دانشجویی گرفته تا رزیدنتی ضروری بوده و باید همیشه در کنار پزشک به عنوان یک مرجع معتبر باشد. جای بسی خوشحالی است که همیشه دانشجویان و پزشکان علاقمندی آماده و با نشاط منتظر هستند تا به محض آمدن چاپ جدید این کتاب آنرا ترجمه و در اختیار همکاران خود قرار دهند. ترجمه‌ای که ملاحظه می‌فرمائید مربوط به قسمت بیماری‌های دستگاه تنفس هاریسون است که با نثری بسیار شیوا و روان ترجمه شده و نشان از زحمت و علاقه وافر مترجمین و ویراستار آن دارد. اینجانب ضمن پیشنهاد مطالعه این اثر ارزشمند به همه همکاران بویژه دانشجویان و رزیدنت‌های عزیز برای همه دست‌اندرکاران که در ترجمه، ویرایش، چاپ و تکثیر آن همت گمارده‌اند آرزوی موفقیت دارم و از صمیم قلب آرزو می‌کنم که روزی کتابی نظیر طب داخلی هاریسون وسط این جوانان پرشور در ایران عزیز تألیف و در اختیار پزشکان در سراسر جهان قرار گیرد.

دکتر غلامرضا درخشان دیلمی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بخش اول

تظاهرات اصلی و علائم بیماری‌ها



تنگی نفس ۴۷e

Richard M. Schwartzstein

تنگی نفس

شکل ۱-۴۷e مدل فرضی برای تلفیق درون‌دادهای حسی برای ایجاد تنگی نفس. اطلاعات آوران حاصل از گیرنده‌های سرتاسر دستگاه تنفسی مستقیماً به قشر حسی در مغز می‌رسند تا تجارب حسی با کیفیت اولیه بر مبنای آنها ادراک شده و پس‌خوراند لازم برای عمل پمپ تهویه‌ای ارسال شود. پیام‌های آوران، به مناطق مغزی مسئول کنترل تهویه نیز می‌رسند. قشر حرکتی که به درون‌داد حاصل از مراکز کنترل پاسخ می‌دهد، پیام‌های عصبی را به عضلات تنفسی فرستاده و در کنار آن پیام‌هایی به قشر حسی هم ارسال می‌کند (پیام‌های پیش‌خورد براساس دستورات ارسالی به عضلات). اگر پیام‌های پیش‌خورد و پس‌خورد مطابقت نداشته باشند، یک پیام خطا تولید شده و شدت تنگی نفس افزایش می‌یابد.

تخلیه فرعی احتمالاً به این دلیل حس می‌شود که همزمان با ارسال پیام‌ها به عضلات تهویه‌ای، پیام‌های حاشیه‌ای نیز به قشر حسی ارسال می‌شوند.

پیام‌های آوران حسی گیرنده‌های شیمیایی موجود در اجسام کاروتید و بصل‌النخاع، توسط هیپوکسمی، هیپرکاپنیة حاد، و اسیدمی، فعال می‌شوند. تحریک این گیرنده‌ها، و نیز گیرنده‌های دیگری که موجب افزایش تهویه می‌شوند، احساس ولع هوا را ایجاد می‌کند. وقتی گیرنده‌های مکانیکی موجود در ریه‌ها در اثر اسپاسم برونش فعال می‌شوند، حس گرفتگی قفسه‌سینه ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد گیرنده‌های J (که به ادم بینابینی حساس‌اند) و گیرنده‌های عروق ریوی، در اثر تغییرات حاد فشار شریان ریوی فعال شده و در ایجاد ولع هوا نقش داشته باشند. پرهوایی ریه^۳ باعث می‌شود حس ناتوانی در کشیدن نفس عمیق یا ناراضایتی از

انجمن قفسه‌سینه آمریکا^۱، تنگی نفس^۲ را چنین تعریف می‌کند: «احساس راحت نبودن تنفس توسط خود فرد که کیفیت واضح و مشخصی داشته و شدت آن متغیر است. این تجربه ذهنی حاصل تعامل بین عوامل متعدّد فیزیولوژیک، روانی، اجتماعی و محیطی بوده و می‌تواند تبعات فیزیولوژیک و پاسخ‌های رفتاری داشته باشد». علامت بالینی تنگی نفس را باید از نشانه‌های افزایش کار تنفسی افتراق داد.

مکانیسم‌های تنگی نفس

آگاهی از تنفس نتیجه تعامل بین برون‌داد حرکتی یا وایران مغز به عضلات تهویه‌ای (پیش‌خورد) و درون‌داد حسی یا ورودی آوران حاصل از گیرنده‌های سرتاسر بدن (پس‌خوراند)، و نیز تلفیق پردازش این اطلاعات است که لاجرم در مغز صورت می‌گیرد (شکل ۱-۴۷e). در مقایسه با احساس درد که تنها یک پایان عصبی مسئول ایجاد آن است، احساس تنگی نفس مشابه گرسنگی و تشنگی، حس کلی و پیچیده است. حالت‌های بیمارگون ممکن است با توسل به یک یا چند تا از این مکانیسم‌ها موجب تنگی نفس شوند. پس در برخی شرایط، تعدادی از این مکانیسم‌ها عمل می‌کنند نظیر ورزش و بقیه نه مثلاً تغییر وضعیت.

پیام‌های وایران حرکتی اختلال‌های پمپ تهویه‌ای که شایع‌ترین آنها افزایش مقاومت مجاری یا سفتی آنها (کاهش اتساع‌پذیری) است، منجر به افزایش کار تنفسی می‌گردند که یا حس افزایش تلاش برای تنفس همراه است. وقتی عضلات ضعیف یا خسته باشند، با وجود طبیعی بودن فرایندهای مکانیکی سیستم، تلاش بیشتری برای تنفس لازم است. افزایش برون‌داد عصبی قشر حرکتی از طریق

1. American Thoracic Society

2. dyspnea

3. hyperinflation

استفاده کرد. رویکرد دیگر این است که راجع به فعالیت‌هایی که بیمار قادر به انجام آنها است پرس‌وجو شود تا محدودهٔ ناتوانی بیمار معین گردد. شاخص تنگی‌نفس پایه^۱ و پرسشنامهٔ بیماری تنفسی مزمن^۵، ابزارهایی هستند که معمولاً به این منظور استفاده می‌شوند.

ابعاد عاطفی برای اینکه یک احساس به عنوان علامت بالینی گزارش شود، باید به گونه‌ای ناخوشایند ادراک شده و غیرطبیعی تلقی گردد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که ولع هوا منجر به پاسخ احساسی قوی‌تری نسبت به افزایش تلاش تنفسی یا کار تنفسی می‌گردد. پارهای از روش‌های درمانی تنگی‌نفس مثل توانبخشی ریوی، شاید حداقل تا حدی با تأثیر بر این بعد عاطفی، ناراحتی تنفسی را کاهش دهند.

تشخیص افتراقی

تنگی نفس محصول انحراف از عملکرد طبیعی در سیستم قلبی - ریوی است. این انحراف به دنبال افزایش نیاز به تنفس، افزایش تلاش تنفسی و افزایش کار تنفسی، و/یا تحریک گیرنده‌های قلب، ریه‌ها و سیستم عروقی رخ می‌دهد. اکثر بیماری‌های سیستم تنفسی با تغییر در خصوصیات مکانیکی ریه‌ها و/یا دیواره قفسه سینه همراهند که به دنبال بیماری مجاری یا پارانشیم ریه رخ می‌دهد. در مقایسه، بیماری‌های سیستم قلبی عروقی به طور شایع‌تر، باعث تغییر در تبادل گاز یا تحریک گیرنده‌های ریوی و/یا عروقی شده و منجر به تنگی نفس می‌شوند (جدول ۲-۴۷۷).

تنگی نفس سیستم تنفسی بیماری مجاری ریه آسم و بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) شایع‌ترین بیماری‌های انسدادی ریه هستند. ویژگی این دو بیماری انسداد در جریان بازدم است که منجر به پرهوایی ریه‌ها و دیواره قفسه سینه می‌گردد. در مراحل متوسط تا شدید بیماری افزایش مقاومت و بار الاستیک (منظور سفتی سیستم ریوی است) در عضلات تنفسی رخ داده و کار تنفس

تنفس ایجاد شود. نمی‌دانیم که آیا این حس، نتیجهٔ فعالیت گیرنده‌های موجود در ریه یا دیوارهٔ قفسهٔ سینه است یا نوع دیگری از حس ولع هوا است. هنگام ورزش، گیرنده‌های متابولیکی^۱ واقع در عضلات اسکلتی، در اثر تغییرات موضعی محیط بیوشیمیایی بافتی فعال شده و موجب ناراحتی تنفسی می‌شوند.

تلفیق: ناهمخوانی پیام‌های وابران - اوران مجدد ناهمخوان بودن پیام‌های پیش‌خوردی^۲ که به عضلات تهویه‌ای می‌روند با پیام‌های پس‌خوراندی که از گیرنده‌های مربوط به پایش پاسخ پمپ تهویه‌ای می‌آیند موجب تشدید تنگی‌نفس می‌شود. این فرایند بخصوص در مواقعی اهمیت پیدا می‌کند که یک نارسایی مکانیکی در پمپ تهویه‌ای وجود داشته باشد، مانند آسم یا بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD).

دخاله عوامل عاطفی یا احساسی در بروز تنگی تنگی اضطراب حاد ممکن است شدت تنگی‌نفس را افزایش دهد، زیرا هم تفسیر داده‌های حسی را تغییر می‌دهد و هم الگوهایی از تنفس ایجاد می‌کند که ناهنجاری‌های فیزیولوژیک دستگاه تنفس را تشدید می‌کنند. برای مثال، در بیمارانی که محدودیت جریان بازدم دارند، اضطراب حاد موجب افزایش سرعت تنفس می‌شود که با پرهوایی ریه، افزایش کار تنفسی، احساس تلاش بیشتر برای نفس کشیدن، و احساس نارضایتی از تنفس همراه است.

ارزیابی تنگی نفس

کیفیت احساس ارزیابی تنگی‌نفس، همچون درد، با تعیین کیفیت ناراحتی آغاز می‌شود (جدول ۱-۴۷۷). پرسشنامه‌های تنگی‌نفس یا فهرست عبارت‌هایی که بیماران اغلب به کار می‌برند، به کسانی که توصیف احساس تنفس برایشان دشوار است، کمک می‌کنند.

شدت دریافت‌های حسی از مقیاس اصلاح شدهٔ Borg یا مقیاس مشابه‌سازی دیداری^۳ می‌توان برای سنجش تنفس در زمان استراحت، بلافاصله پس از ورزش، یا هنگام یادآوری یک عمل فیزیکی مثل بالا رفتن از پله‌ها در منزل،

1. metaboreceptor
2. feed-forward
3. Visual Analogue Scale
4. Baseline Dyspnea Index
5. Chronic Respiratory Disease Questionnaire

جدول ۱-۴۷		ارتباط توصیف‌های کمی، ویژگی‌های بالینی، و با مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک در تنگی نفس	
توصیف	نمونه‌های بالینی	پاتوفیزیولوژی	
گرفتگی یا فشردگی قفسه سینه	آسم، بیماری احتقانی قلب (CHF)	انقباض برونش‌ها، خیز بینابینی	
افزایش کار یا تلاش تنفسی	COPD، آسم، بیماری عصبی عضلانی، محدود شدن دیواره قفسه سینه	انسداد راه هوایی، بیماری عصبی - عضلانی	
ولع هوا، نیاز به تنفس، احتیاج اضطرابی به تنفس	CHF، PE، COPD، آسم، فیبروز ریوی	افزایش رانۀ تنفسی	
نمی‌تواند یک نفس عمیق بکشد، تنفس رضایت‌بخش نیست	آسم متوسط تا شدید و COPD، فیبروز ریوی، بیماری قفسه سینه	برهوبانی ریه و محدود شدن حجم جاری (tidal volume)	
سنگین شدن تنفس، تنفس سریع، تنفس بیش از حد	وضعیت بدون حرکت در افراد سالم یا بیمار مبتلا به بیماری قلبی عروقی	افت توانایی قلبی - عروقی (deconditioning)	

منجر به هیپوکسمی و افزایش نیاز به تنفس گردد. تحریک گیرنده‌های ریوی ممکن است منجر به تهویهٔ مفراط گردد که از خصوصیات بیماری بینابینی خفیف تا متوسط است.

تنگی نفس سیستم قلبی عروقی • بیماری‌های سمت چپ قلب بیماری عروق کرونر و کاردیومیوپاتی‌های غیرایسکمیک منجر به بیماری میوکارد می‌گردد. این عوامل باعث افزایش حجم پایان دیاستولی بطن چپ و افزایش فشار پایان دیاستولی بطن چپ و مویرگ‌های ریوی می‌گردند. این افزایش فشار عامل ادم بینابینی و تحریک گیرنده‌های تنفسی و تنگی نفس است. هیپوکسمی به علت ناسازگاری تهویه - خونرسانی منجر به تنگی نفس می‌گردد. اختلال دیاستول به علت سفتی بطن چپ ممکن است باعث تنگی نفس شدید به دنبال فعالیت فیزیکی خفیف گردد، به ویژه اگر همراه با نارسایی میترال باشد.

بیماری‌های عروق ریوی بیماری ترومبوآمبولی عروق ریوی و بیماری اولیه گردش خون ریوی (افزایش فشار ریوی اولیه - واسکولیت ریوی) عامل تنگی نفس هستند و این کار را از طریق افزایش فشار ریوی - شریانی و تحریک گیرنده‌های تنفسی انجام می‌دهند. تهویه مفراط شایع است و هیپوکسمی ممکن است رخ دهد. با این وجود، در اکثر موارد،

افزایش می‌یابد. بیمار مبتلا به انسداد حاد برونش از احساس تنگی در قفسه سینه^۱ شکایت دارند، با وجود آن که فعالیت ریوی آنها هنوز در حد طبیعی است. این بیماران معمولاً دچار تهویه مفراط^۲ هستند. احساس تنگی در قفسه سینه و تهویه مفراط ممکن است منجر به تحریک گیرنده‌های ریوی گردد. آسم و COPD باعث هیپوکسی و هیپرکاپنه شده و علت آن ناسازگاری تهویه - خونرسانی (V/Q) (و نیز محدودیت انتشار گازها در حین ورزش در بیماران مبتلا به آمفیزم) است. هیپوکسی شایع تر از هیپرکاپنه رخ می‌دهد و علت آن تفاوت در نحوه اتصال اکسیژن و دی‌اکسید کربن به هموگلوبین است.

بیماری‌های جدار قفسه سینه عواملی که باعث سفتی جدار قفسه سینه می‌شوند، نظیر کیفواسکولیوز، یا ضعف عضلات تهویه‌ای، نظیر میاستنی گراو و یا سندرم گیلن باره، از علل تلاش در تنفس می‌باشند. حجم زیاد مایع در فضای جنب ممکن است به دلیل افزایش کار تنفس و با تحریک گیرنده‌های تنفسی در صورت وجود آتلکتازی، منجر به تنگی نفس گردد.

بیماری پارانشیم ریه بیماری بافت بینابینی ریه در اثر عفونت، تماس‌های شغلی، اختلالات خودایمن رخ می‌دهد. این بیماری منجر به افزایش سفتی (کاهش اتساع‌پذیری) ریه‌ها و افزایش کار تنفسی می‌گردد. علاوه بر این، ناسازگاری تهویه - خونرسانی (V/Q) و تخریب و/یا افزایش ضخامت محل مجاورت عروق و آلوئول ممکن است

1. chest tightness

2. hyperventilation

جدول ۲-۴۷e مکانیسم‌های تنگی نفس در بیماری‌های شایع						
بیماری	افزایش کار تنفس	افزایش محرک تنفسی	هیپوکسمی*	هیپرکاپنه حاد*	تحریک گیرنده ریوی	تحریک گیرنده عروقی
COPD	•		•	•		
آسم	•	•	•	•	•	
ILD (بیماری بینابینی ریه)	•	•	•	•	•	
PVD (بیماری عروق ریه)		•	•			•
CPE (ادم ریوی با منشأ قلبی)			•		•	•
NCPE (ادم ریوی با منشأ غیرقلبی)	•	•	•		•	
آنمی						•
deconditioning (افت توانایی)						•

* هیپوکسمی و هیپرکاپنه همیشه در این شرایط وجود ندارند. در صورت وجود هیپوکسمی تنگی نفس معمولاً وجود دارد. با تصحیح هیپوکسمی با اکسیژن مکمل، شدت تنگی نفس کاهش می‌یابد.

ضعیف اندام) با ایجاد متابولیسم بی‌هوازی زودرس و تحریک گیرنده‌های مکانیکی و متابولیکی همراه است.

استفاده از اکسیژن مکمل حداقل اثر را بر شدت تنگی نفس و تهویه مفرط دارد.

رویکرد به بیمار آبسه ریه: تنگی نفس (به شکل ۲-۴۷e توجه کنید)

شرح حال

(شکل ۲-۳۳) هنگام گرفتن شرح حال، باید از بیمار خواست تا با کلمات خودش، احساس ناخوشایندی که دارد را توصیف کند و تأثیر وضعیت‌گیری بدن، عفونت‌ها، و محرک‌های محیطی بر تنگی نفس را شرح دهد. اگر تپینه معمولاً نشانگر نارسایی احتقانی قلب، اختلال مکانیکی دیافراگم به دلیل جاقی، یا آسم ناشی از ریفلاکس مری است. تنگی نفس شبانه^۳، نارسایی احتقانی قلب یا آسم

بیماری‌های پری‌کارد پری‌کاردیت فشارنده^۱ و تامپوناد قلبی هر دو مرتبط با افزایش فشار داخل قلب و عروق ریوی هستند که علل تنگی نفس در این دو حالتند. بسته به میزان محدودیت برون‌ده قلب در زمان استراحت یا ورزش، تحریک گیرنده‌های متابولیکی و شیمیایی (در صورت وجود لاکتیک اسیدوز) در ایجاد تنگی نفس دخیلند.

تنگی نفس در سیستم‌های ریوی و قلبی عروقی

طبیعی آنمی خفیف تا متوسط با احساس ناراحتی تنفسی در حین ورزش همراه است. این مسئله ممکن است مرتبط با تحریک گیرنده‌های متابولیکی باشد. میزان اشباع اکسیژن در این بیماران طبیعی است احساس تنگی نفس در جاقی احتمالاً چند مکانیسم دارد که شامل افزایش برون‌ده قلب و اختلال عملکرد پمپ تنفسی (کاهش اتساع‌پذیری دیواره قفسه سینه) می‌باشد. افت توانایی قلبی عروقی^۲ (تناسب

1. constrictive pericarditis
2. cardiovascular deconditioning
3. nocturnal dyspnea

حرکات متناقض نمای شکم (تورفتن شکم هنگام دم) توجه کرد زیرا علامت ضعف دیافراگم است. گردش شکم در هنگام باردم مطرح کننده ادم ریوی است. چماقی شدن انگشتان ممکن است نشانه فیروز بینایی ریه باشد. تورم یا بدشکلی^۶ مفصل و نیز نشانه های بیماری ریوید ممکن است نشانگر یک فرایند کلاژن - واسکولر و در ارتباط با بیماری ریوی باشد.

بیماران که از تنگی نفس کوششی شاکی اند باید جلوی دید معاینه گر راه بروند تا علایم بالینی آنها به طور مستقیم مشاهده شود. سپس باید یافته های جدیدی که هنگام استراحت وجود نداشتند معاینه شده و اشباع اکسیژن بررسی شود.

تصویربرداری قفسه سینه

پس از شرح حال و معاینه جسمی نوبت رادیوگرافی از قفسه سینه است. در عکس ریه باید ابتدا حجم ریه بررسی شود (پرهوایی نشانگر بیماری انسدادی ریه است، کاهش یافتن حجم ریه، علامت خیز یا فیروز بینایی، اختلال عملکرد دیافراگم یا اختلال در حرکت قفسه سینه است). سپس پارانشیم ریه را باید از نظر شواهد بیماری بینایی و آمفیزم بررسی کرد. واضح شدن عروق ریوی در مناطق فوقانی ریه نشانگر هیپر تانسیون سیاهرگ ریوی است، در حالی که بزرگ شدن شریان های ریوی مرکزی علامت هیپر تانسیون شریان ریوی است. بزرگ شدن سایه قلب^۷ نشانه کاردیومیوپاتی اتساعی یا بیماری دریچه ای است. تجمع جنبی^۸ دوطرفه علامت بارز نارسایی احتقانی قلب و بعضی انواع بیماری های کلاژن - واسکولار است. تجمع های جنبی یک طرفه احتمال کارسینوم و آمبولی ریه را مطرح می سازند اما در نارسایی قلبی هم ممکن است دیده شوند. توموگرافی کامپیوتری (CT اسکن). قفسه سینه عموماً به عنوان قدم بعدی در ارزیابی پارانشیم ریه (بیماری ریوی بینایی) و آمبولی ریوی احتمالی به کار می رود.

را مطرح می کند. حملات حاد و دوره های تنگی نفس بیشتر نشانه دهنده دوره های ایسکمی میوکارد، اسپاسم برونش (برونکواسپاسم)، یا آمبولی ریوی می باشند، در حالی که تنگی نفس پایدار مزمن علامت بارز COPD و بیماری بینایی ریه و ترومبوآمبولی مزمن است. عوامل خطر ساز بیماری شغلی ریه و بیماری شریان کرونری باید کندوکاو شوند. در مواردی که بیمار پلاتیپنه^۱ (تنگی نفس ایستاده) دارد (یعنی تنگی نفس در حالت ایستاده ایجاد و در حالت خوابیده (supine) برطرف می شود) باید به میکسوم دهلیز چپ یا سندرم کبدی - ریوی فکر کرد.

معاینه فیزیکی

معاینه فیزیکی باید ضمن مصاحبه با بیمار آغاز شود. اگر بیمار نتواند هنگام گفتگو جمله خود را کامل کند و جمله را قطع کند تا نفس عمیق بکشد، احتمال دارد مبتلا به یک بیماری محرک مرکز تنظیم تنفس یا دچار اختلال پمپ تهویه ای همراه با کاهش ظرفیت حیاتی باشد. شواهد افزایش کار تنفسی (توکشیدگی فوق ترقوه ای^۲، استفاده از عضلات فرعی تنفس، و وضعیت بدنی سه پایه^۳ یعنی تکیه دادن دو دست روی زانوها در حالت نشسته) نشانگر افزایش مقاومت راه هوایی یا سفت شدن ریه یا دیواره سینه می باشند. هنگام ارزیابی علایم حیاتی، تعداد تنفس باید به دقت تعیین شده و نبض متناقض^۴ (فصل ۲۸۸) بررسی شود؛ چنانچه افزایش فشار بیش از ۱۰ mmHg باشد، COPD یا آسم حاد مطرح می گردد. هنگام معاینه عمومی، نشانه های کم خونی (رنگ پریدگی ملتحمه)، سیانوز، و سیروز (آنزیم عنبکوتی، ژینکوماستی) باید بررسی شوند. در هنگام معاینه قفسه سینه باید به تقارن حرکات؛ دق (مات بودن نشان دهنده تجمع مایع در جنب است، برطین بودن^۵ نشانه آمفیزم است)، و سمع (خس خس؛ رال؛ رونکای؛ طولانی شدن مرحله بازدم؛ کاهش صداهای تنفسی که نشانه اختلال های راه های هوایی، و خیز بینایی یا فیروز هستند) دقت کرد. در معاینه قلب باید به نشانه های افزایش فشارهای قلب راست (برجستگی وریدهای گردنی، خیز، تشدید جزء ریوی صدای دوم قلب)؛ کرکاری بطن چپ (گالوب S3 و S4)، و بیماری دریچه ای (سوفل) توجه داشت. هنگام معاینه شکم در حالت خوابیده باید به

- | | |
|-----------------------|--------------------------------|
| 1. platypnea | 2. supraclavicular retractions |
| 3. tripod position | 4. pulsus paradoxus |
| 5. hyperresonance | 6. deformity |
| 7. cardiac silhouette | 8. pleural effusion |

مطالعات آزمایشگاهی

دیگر بررسی‌های لازم شامل نوار قلب و اکوکاردیوگرافی است. نوار قلب برای جستجوی شواهد هیپر تروفی بطنی یا انفارکتوس قدیمی میوکارد انجام می‌شود. اکوکاردیوگرافی برای بیمارانی ضرورت دارد که مشکوک به اختلال عملکرد سیستول، هیپرتانسیون ریوی، یا بیماری در بجه‌ای قلب باشند. تست تحریکی برونش^۱ در بیماران با شک به آسم انجام می‌شود که علائم متناوب داشته اما در معاینه بالینی و عملکرد ریه سالم است. $\frac{1}{3}$ بیماران با تشخیص بالینی آسم فاقد مجاری واکنش‌دهنده در تست‌های انجام شده هستند. اندازه‌گیری سطح پینید ناتریور تیک مغزی در سرم به‌طور فزاینده‌ای برای ارزیابی CHF در بیمارانی که با تنگی نفس‌ها حاد تظاهر می‌کنند مورد استفاده قرار می‌گیرد. این پینید در کشش دهلیز راست نیز افزایش می‌یابد.

افتراق تنگی نفس دستگاه قلبی - عروقی از

تنفسی اگر بیمار شواهد بیماری هر دو دستگاه ریوی و قلبی را داشته باشد باید تست ورزش قلبی - ریوی انجام داد تا مشخص شود کدام دستگاه مسئول محدودیت فعالیت است. اگر در اوج تست ورزش که بیمار به حداکثر تهویه می‌رسد، فضای مرده یا هیپوکسمی افزایش یافت، یا اسپاسم برونش رخ داد، احتمالاً دستگاه تنفسی گرفتار است. از سوی دیگر، یافته‌های زیر نشان‌دهنده آن است که احتمالاً گرفتاری دستگاه قلبی - عروقی عامل ناراحتی تنفسی است: (۱) ضربان قلب به بیش از ۸۵٪ حداکثر ضربان پیش‌بینی شده برسد؛ (۲) آستانه بی‌هواری به‌طور زودرس رخ دهد؛ (۳) در جریان تست ورزش، فشارخون بیش از حد بالا برود و یا سقوط کند؛ (۴) پالس O_2 (مصرف O_2 تعداد ضربان قلب که شاخص حجم ضربه‌ای است) سقوط کند؛ (۵) تغییرات ایسکمیک در نوار قلب مشاهده شود.

مقدور نبود باید تلاش شود شدت تنگی نفس و تأثیر آن بر کیفیت زندگی بیمار کم شود. اکسیژن در مواردی تجویز می‌شود که اشباع اکسیژن در حالت استراحت مساوی یا کمتر از ۸۹٪ باشد، یا اشباع اکسیژن بیمار در هنگام فعالیت به این حد سقوط کند. برای بیماران مبتلا به COPD، برنامه‌های توانبخشی ریوی اثرات مفیدی بر تنگی نفس، توانایی انجام فعالیت، و دفعات بستری شدن دارند. پژوهش‌های انجام شده، فوایدی قطعی برای تجویز داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی نشان نداده‌اند. مداخلات درمانی آزمایشی مانند ورزش هوای سرد روی صورت، ارتعاش قفسه سینه، و فوروسماید استنشاقی در دست پژوهش است؛ هدف از این مداخلات، تعدیل پیام‌های آوران حاصل از گیرنده‌های سرتاسر دستگاه تنفسی است. مورفین نشان داده است که تنگی نفس را به‌طور نامتناسبی در مقایسه با تغییر تهویه در مدل‌های آزمایشگاهی کاهش می‌دهد.

ادم ریوی

مکانیسم‌های تجمع مایع

میزان تجمع مایع در فضای میان‌بافتی ریه به تعادل فشارهای هیدروستاتیک و اسمزی (انکوتیک) در مویرگ‌های ریوی و بافت پیرامون بستگی دارد. فشار هیدروستاتیک، مایع موجود در مویرگ‌ها را به سمت فضای میان‌بافتی^۲ می‌راند. فشار اسمزی که وابسته به غلظت پروتئین‌های خون است، مایع را به سمت داخل رگ حرکت می‌دهد. آلبومین که پروتئین اصلی پلاسما است ممکن است در بیماری‌هایی مانند سیروز و سندرم نفروتیک پایین باشد. در هیپوآلبومینمی، صرف‌نظر از فشار هیدروستاتیک مویرگی، حرکت مایع به سمت بافت تسهیل می‌شود، اما معمولاً این عامل به تنهایی برای ایجاد خیز میان‌بافتی کافی نیست. در یک فرد سالم، پیوندهای محکم بین سلولی^۳ در اندوتلیوم مویرگی مانع از خروج پروتئین‌ها می‌شوند، و رگ‌های لنفی، اندک پروتئین‌های کوچکی که نشسته‌اند را از فضای میان‌بافتی خارج می‌کنند؛ برآیند این عوامل، فشار اسمزی را به گونه‌ای حفظ می‌کند که مایع را در داخل مویرگ نگه

تنگی نفس

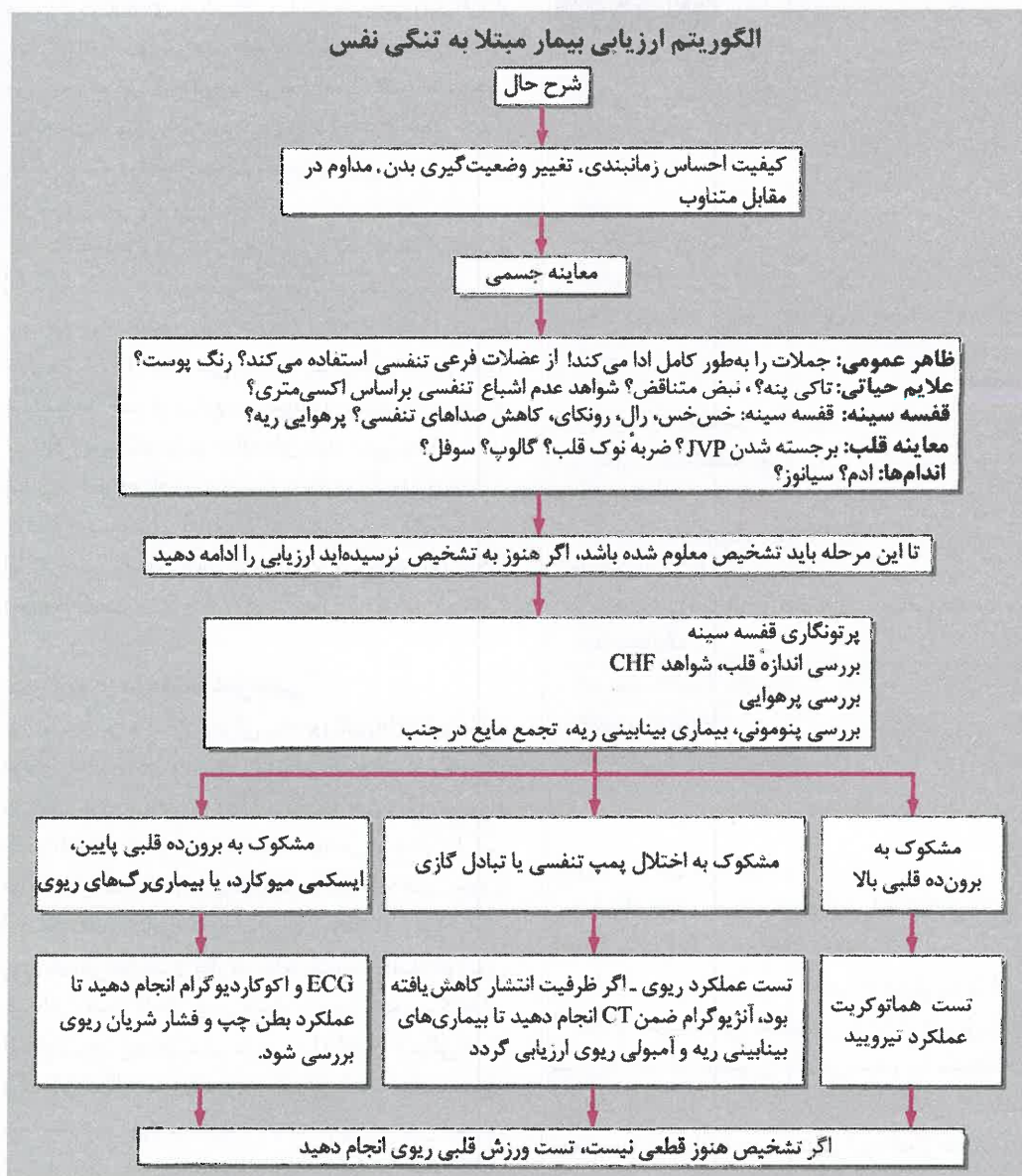
درمان

نخستین هدف درمان، اصلاح مشکل زمینه‌ای است که مسئول ایجاد تنگی نفس است. اگر دستیابی به این هدف

1. bronchoprovocation testing

2. interstitium

3. tight junction



شکل ۲-۴۷۵ الگوریتم ارزیابی بیمار مبتلا به تنگی نفس.

خیز ریوی با منشأ قلبی^۱

(نیز ر.ک. فصل ۳۲۶) بیماری های قلبی که منجر به افزایش فشار سیاهرگی ریه می شوند، تعادل نیروها بین فضای

می دارد. اما با ایجاد شکاف در سد اندوتلیومی، پروتئین ها از بستر مویرگی فرار کرده و حرکت مایع به داخل بافت ریه تشدید می شود.

مویرگی و فضای میان‌بافتی را به هم می‌زنند. فشار هیدروستاتیک و سرعت خروج مایع از مویرگ افزایش می‌یابد و موجب خیز میان‌بافتی و در موارد شدیدتر، خیز حبابچه‌ای (آلوئولی) می‌شود. تجمع مایه در فضای جنب ممکن است عملکرد دستگاه تنفسی را بیش از پیش مختل ساخته و تنفس را دشوارتر کند.

نشانه‌های اولیه خیز ریوی شامل تنگی نفس کوششی و ارتوپنه هستند. در پرتونگاری سینه، ضخیم‌شدگی دور برونی^۱، واضح شدن نقش عروقی ریه در مناطق فوقانی، و خطوط کرلی^۲ دیده می‌شود. با بدتر شدن خیز ریوی، حبابچه‌ها پر از مایع می‌شوند؛ در پرتونگاری سینه پرشدگی‌های لکه مانند حبابچه‌ای دیده می‌شود که ابتدا بیشتر در اطراف ناف ریه متمرکز هستند، اما بعداً پیشرفت کرده و ارتشاح‌های حبابچه‌ای منتشر ایجاد می‌کنند. با افزایش خیز راه‌های هوایی، رونکای و خس خس (ویزینگ) ایجاد می‌شود.

خیز ریوی با منشأ غیر قلبی^۳

با آسیب دیدن پوشش مویرگی ریه، پروتئین‌ها و سایر ماکرومولکول‌ها به داخل بافت‌ها نشت می‌کند و آب در ریه جمع می‌شود؛ خروج پروتئین‌ها، فشار اسمزی بافت ریوی پیرامون رگ را افزایش داده و آب را به سمت خود می‌کشد. در کنار این فرایند، لایه سورفاکتانت پوشاننده حبابچه‌ها خاصیت خود را از دست داده و حبابچه‌ها به آسانی در حجم‌های ریوی پایین روی هم می‌خوابند. از نظر فیزیولوژیک، مشخصه ادم ریوی غیر قلبی، شنت داخل ریوی همراه با هیپوکسمی و کاهش اتساع‌پذیری ریه است. در بررسی پاتولوژی، ممکن است ورقه‌های هیالین در حبابچه‌ها و التهابی که به سمت فیروز ریه پیشرفت می‌کند مشاهده شوند. تابلوی بالینی ممکن است از تنگی نفس خفیف تا نارسایی تنفسی متغیر باشد. سمع ریه‌ها ممکن است نسبتاً طبیعی باشد، هرچند در پرتونگاری قفسه سینه، ارتشاح‌های حبابچه‌ای منتشر دیده می‌شوند. در CT اسکن می‌توان دید که توزیع خیز حبابچه‌ای غیریکنواخت‌تر از آنچه تصور می‌شده است. با وجود آن که طبیعی بودن فشارهای داخل قلب به عنوان یکی از تعاریف ادم ریوی با منشأ غیر قلبی مطرح است، پاتولوژی این حالت با آنچه در بالا توضیح داده شد متفاوت است و ممکن است در برخی بیماران ترکیبی از ادم ریوی با منشأ

جدول ۳-۴۷۰ علل شایع خیز ریوی غیر قلبی

آسیب‌دیدگی مستقیم ریه

ترومای قفسه صدری، کوفگی ریه

آسپیراسیون

استنشاق دود

پنومونی

مسمومیت با اکسیژن

آمبولی ریوی، برقراری مجدد خون‌رسانی

آسیب‌دیدگی ریه با عوامل منتقله توسط خون

سپسیس

بانکراتیت

ترومای غیر از قفسه صدری

واکنش‌های لکواگلوتیناسیون

تزریق مکرر خون

مصرف مواد مخدر تزریقی مثل هرویین

بای‌بس قلبی - ریوی

آسیب‌دیدگی احتمالی ریه به اضافه افزایش فشارهای

هیدروستاتیک

خیز ریوی به دلیل ارتفاع زیاد

خیز ریوی نوروزنیک

خیز ریوی به دلیل باز شدن مجدد ریه

قلبی و غیر قلبی دیده شود.

علل خیز ریوی غیر قلبی را می‌توان برحسب آسیب‌دیدگی ریه به سه دسته تقسیم کرد: آسیب مستقیم ریه، آسیب غیرمستقیم ریه، آسیب به عروق ریوی (جدول ۳-۴۷۰). آسیب‌دیدگی مستقیم ریه یا از طریق راه‌های هوایی (مانند آسپیراسیون) وارد می‌شود و یا نتیجه ضربه غیر نافذ (blunt) به ریه می‌باشد آسیب‌دیدگی غیرمستقیم ریه توسط مواد واسطی صورت می‌گیرد که از طریق جریان خون به ریه می‌رسند. گروه سوم، شامل آسیب‌دیدگی‌هایی هستند که ممکن است پیامد تغییرات حاد در فشارهای رگی ریه باشند. تغییرات حاد فشار احتمالاً به دنبال تخلیه ناگهانی اعصاب خودمختار در موارد خیز ریوی نوروزنیک یا خیز ریوی ناشی از ارتفاع بالا رخ می‌دهند، یا نتیجه نوسان‌های ناگهانی فشار جنب، و نیز صدمات گذرای مویرگ‌های ریوی در خیز ریوی ناشی از اتساع مجدد می‌باشند.

1. peribronchial thickening

2. Kerley B Lines

3. noncardiogenic

می‌شود. سرفه می‌تواند فتق‌های شکمی و اینگوینال و بی‌اختیاری ادرار را تشدید کند. سرفه معمولاً سرنخی از وجود بیماری‌های ریوی است. در بسیاری موارد، سرفه تظاهر مورد انتظار و قابل قبولی از بیماری نظیر عفونت حاد راه‌های تنفسی است. با این وجود، سرفه مداوم بدون وجود علایم تنفسی دیگر منجر به مراجعه بیماران به پزشک می‌گردد.

مکانیسم سرفه

سرفه ناگهانی با تحریک پایانه‌های عصبی حسی آغاز می‌گردد که در آن گیرنده‌های تطبیقی سریع^۳ و فیبرهای C دخیلند. تحریکات شیمیایی (نظیر کاپسایسین^۴) و مکانیکی (نظیر ذرات موجود در آلودگی هوا) ممکن است در ایجاد رفلکس سرفه دخیل باشند. کانال‌های یونی کاتیونی با نام گیرنده‌های وانیلوئید تیپ^۵، در گیرنده‌های تطبیقی سریع و فیبرهای C وجود دارند. این گیرنده‌ها برای کاپسایسین وجود دارند و بیان آنها در افراد مبتلا به سرفه مزمن افزایش می‌یابد. پایانه‌های عصبی آوران فارنکس، لارنکس، راه‌های هوایی در سطح برونشیول انتهایی و داخل پارانشیم ریه را به طور عمده عصب‌دهی می‌کنند. این الیاف ممکن است در مآتوس شنوایی خارجی^۶ (شاخه شنوایی عصب واگ با نام عصب آرنولد^۷) و در مری یافت شوند. اطلاعات حسی از طریق عصب واگ و لارنژیال فوقانی به ناحیه‌ای در ساقه مغز به نام «مرکز سرفه» در راه هسته‌ای منفرد^۸ منتقل می‌شود. رفلکس سرفه منجر به حرکات بسیار هماهنگ عضلات غیرارادی می‌گردد. البته پتانسیل دریافت پیام از مسیرهای کورتکس مغز نیز وجود دارد. تارهای صوتی به هم نزدیک شده و باعث انسداد مسیر هوایی فوقانی می‌گردد. عضلات بازدمی منقبض شده و فشار مثبتی در حدود ۳۰۰ mmHg داخل توراکس ایجاد می‌کنند. باز بین رفتن ناگهانی انقباض در لارنکس، جریان سریع بازدمی رخ داده که بیش از قله «منحنی» نرمال جریان بازدمی در نمودار جریان - حجم می‌باشد (شکل ۱-۴۸). انقباض عضلات صاف برونش به همراه فشار دینامیک راه‌های هوایی، لومن مجرا را تنگ

افتراق خیز ریوی با منشأ قلبی از غیر قلبی

شرح حال برای بررسی احتمال منشأ قلبی و یا غیر قلبی ریوی ضروری است. در معاینه جسمی خیز ریوی اگر شواهد افزایش فشارهای داخل قلبی مشاهده شود (گالوپ S3، برجستگی نبض ورید جوگولار، خیز محیطی) و در سمع ریه، رال و/یا خس خس شنیده شود به نفع منشأ قلبی است. از سوی دیگر، اگر یافته‌های یک بیماری زمینه‌ای یافت شوند و بخصوص در مراحل اولیه، یافته‌های ریوی نسبتاً طبیعی باشند، به نفع منشأ غیر قلبی است. یافته‌های بارز در عکس ریه خیز ریوی با منشأ قلبی، بزرگ شدن سایه قلب، تغییر الگوی توزیع عروقی، ضخیم‌شدگی میان‌بافتی، و ارتشاح‌های حبابچه‌ای دورنافی می‌باشند؛ تجمع مایع در فضای جنب نیز شایع است. در خیز ریوی با منشأ غیر قلبی، اندازه قلب طبیعی است، ارتشاح‌های حبابچه‌ای، توزیع یکنواخت تری در سرتاسر ریه دارند، و تجمع مایع در جنب معمول نیست. سرانجام، در خیز ریوی با منشأ قلبی، هیپوکسمی عمدتاً به دلیل ناسازگاری تهویه - خونرسانی ایجاد می‌شود و با تجویز اکسیژن بهبود می‌یابد. در مقابل، هیپوکسمی در خیز ریوی غیر قلبی عمدتاً به دلیل شنت داخل ریوی است و معمولاً حتی با تجویز غلظت‌های بالای اکسیژن استنشاقی برطرف نمی‌شود.

سرفه و هموپتزی

۴۸

Patricia A. Kritek,
Christopher H. Fanta

سرفه

سرفه عامل حفاظتی راه‌های هوایی و ریه‌ها است. بدون رفلکس مؤثر سرفه، افراد در خطر باقی ماندن ترشحات راه هوایی و مواد آسیب‌رساننده هستند که این مسائل باعث عفونت، آتلکتازی و ساپرس سیستم تنفسی می‌شوند. سرفه بیش از حد نیز خسته کننده است و گاه همراه آن عوارضی نظیر استفراغ، سنکوپ، درد عضلانی و شکستگی دنده‌ها

1. American Thoracic Society

2. dyspnea

4. capsaicin

6. external auditory meatus

7. Arnold nerve

3. rapidly adapting receptors

5. type-1 vanilloid receptor

8. nucleus tractus solitarius

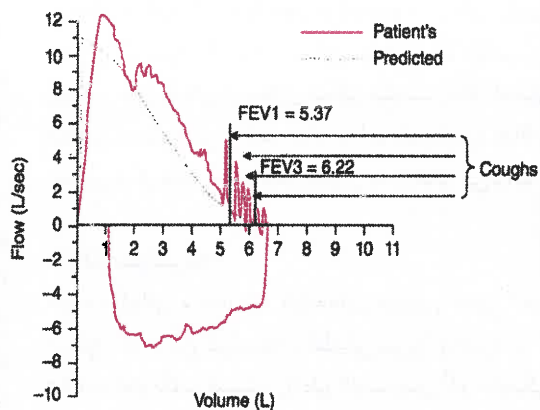
کار رفته و چرخه‌ای از فشار مثبت به دنبال فشار منفی ایجاد می‌کنند، نیز به کار می‌رود. سرفه ممکن است نتواند ترشحات را با وجود ایجاد سرعت طبیعی در جریان بازدمی خارج سازد. علت این موضوع ترشحات غیرطبیعی راه‌های هوایی (نظیر برونشکتازی به علت فیبروز کیستی) یا اختلال ساختمانی در راه‌های هوایی (نظیر تراکتوما لاسی که در حین سرفه منجر به کلاپس بازدمی می‌گردد) می‌باشد.

سرفه علامت‌دهنده

سرفه در فرد سیگاری مبتلا به برونشیت مزمن ندرتاً منجر به مراجعه به پزشک می‌گردد. این سرفه تنها چند ثانیه تا چند دقیقه ادامه می‌یابد و منجر به خلط به ظاهر خوش‌خیم موکویید می‌گردد که ناراحت‌کننده نیست. در حالت مشابه، سرفه ممکن است همراه با سایر علائم تنفسی ظاهر گردد که در مجموع منجر به یک تشخیص خاص گردد. به عنوان مثال، سرفه همراه با خس‌خس (ویزینگ)، تنگی نفس و احساس فشار در سینه به علت تماس با گریه یا سایر آلرژن‌ها رخ دهد اشاره به بیماری آسم دارد. در برخی مواقع، سرفه تنها علامت بیماری است و با توجه به مدت و شدت آن، بیمار به پزشک مراجعه می‌کند. مدت زمان سرفه به عنوان سرنخی جهت تعیین علت آن می‌باشد. سرفه حاد (> ۳ هفته) بیشتر به علت عفونت راه‌های هوایی، آسپیراسیون و عوامل شیمیایی و دود است. سرفه تحت حاد (۳-۸ هفته) معمولاً باقی‌مانده تراکتوبرونشیت‌هایی نظیر سیاه‌سرفه یا «سندرم سرفه بعد از عفونت ویرال»^۱ می‌باشد. سرفه مزمن (> ۸ هفته) ممکن است توسط بیماری‌های قلبی ریوی شامل علل التهابی، عفونی، نئوپلاسمی و قلبی عروقی ایجاد گردد. در صورتی که بررسی اولیه یعنی معاینه و رادیوگرافی نرمال باشد، شایع‌ترین علل سرفه مزمن عبارتند از: آسم نوع سرفه‌ای، رفלקس معده به مری، درناژ نازوفارنژیال و داروها (مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)^۲).

اوریجی سرفه مزمن

صدا، زمان شروع سرفه در روز، الگوی سرفه سرنخ‌چندانی در یافتن علت سرفه نیستند. بدون در نظر گرفتن علت، سرفه



شکل ۱-۴۸ نمودار سرعت - حجم، قلی از جریان بازدمی بالا را حین سرفه نشان می‌دهد. FEV₁، حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه.

کرده و سرعت بازدم را به حداکثر می‌رساند. انرژی جنبشی موجود جهت خارج کردن موکوس از جدار داخلی راه هوایی مستقیماً با جریان هوای بازدمی به توان دو متناسب است. نفس عمیق قبل از سرفه، عملکرد عضلات بازدمی را به حداکثر می‌رساند. مجموعه‌ای از سرفه‌های پشت سرهم و به دنبال آن حجم‌های پایین ریه منجر به کاهش سرعت حداکثر بازدمی شده و به سمت محیط ریه می‌رود.

سرفه مختل

سرفه ضعیف یا غیر مؤثر مانع از پاکسازی مجاری تنفسی از عفونت می‌گردد که خود زمینه‌ساز عفونت‌های شدید و عوارض آن می‌گردد. ضعف، پارالیز یا درد در حین بازدم در عضلات شکمی یا بین دنده‌ای از علل مهم سرفه مختل می‌باشند (جدول ۱-۴۸). قدرت سرفه براساس عوامل کیفی تعیین می‌گردد. قله جریان ریه در بازدم یا فشار حداکثر بازدمی در دهان به عنوان معیار در تعیین قدرت سرفه کاربرد دارند. وسایل و روش‌های مختلفی جهت بهبود قدرت سرفه به کار می‌رود. برخی نظیر بستن شکم با بالش جهت محدود کردن حرکات عضلات شکم و در نتیجه ممانعت از ایجاد درد در حین سرفه کردن بعد از اعمال جراحی، بسیار ساده است. روش‌های پیچیده‌تری نظیر دستگاه‌های مکانیکی کمک‌کننده در سرفه که با ماسک یا لوله تراشه به

1. Post-viral tussive syndrome

2. Angiotensin converting enzyme inhibitors

خون خالص) نیاز به ارزیابی و مدیریت بیشتر دارد که در مبحث هموپتزی در زیر توضیح داده خواهد شد.

سرفه مزمن با گرافیک طبیعی قفسه سینه

در اکثر موارد علت این حالت استفاده (تنها یا ترکیبی) از داروی مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، ترشحات از بینی به حلق، رفلاکس معده به مری، آسم می‌باشد؛ و آسم علت بیش از ۹۰٪ موارد سرفه مزمن همراه با عکس قفسه صدری نرمال یا غیر تشخیصی است. با این وجود، تجربیات بالینی این نظر را تأیید نمی‌کند و این نظر مانع از جست وجوی پزشکان و محققین در یافتن علل دیگر می‌گردد. سرفه مرتبط با ACEi در ۵ تا ۳۰٪ افراد مصرف‌کننده این دارو رخ داده و ربطی به دوز مصرفی ندارد. ACE برادی‌کینین و سایر تاکیکینین‌ها نظیر ماده P را متابولیزه می‌کند. با مصرف داروهای مهارکننده ACE سرفه ممکن است به علت تجمع برادی‌کینین و تحریک پایانه‌های عصبی حسی ایجاد گردد. در تأیید این تئوری، پلی‌مورفسم در ژن گیرنده نوروکینین - ۲ مرتبط با سرفه ایجادشده توسط مهارکننده ACE است. هر بیمار مبتلا به سرفه مزمن بدون علت که از این دارو استفاده می‌کند باید مدتی مصرف دارو را قطع کند و مدت زمان شروع مصرف دارو و ایجاد سرفه مهم نیست. در اکثر موارد، داروی جایگزین قابل استفاده است. مهارکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین سرفه ایجاد نمی‌کند. در صورت تداوم سرفه پس از یک ماه قطع دارو، مصرف ACEi به عنوان علت سرفه مطرح نیست. در صورت عدم مشاهده کاهش در سرفه بعد از یک ماه از قطع دارو، قویاً این علت رد می‌شود. درناژ پشت حلق به هر دلیلی، به علت تحریک گیرنده‌های حسی مسیر رفلاکس سرفه در هیپوفارنکس یا آسیب‌کردن ترشحات به داخل تراشه عامل سرفه است. در این حالت، ترشحات پشت حلق، صاف‌کردن سینه مکرر، عطسه یا آبریزش بینی، نشانه‌های این علتند. در معاینه بینی، ترشحات موکوسی و چرکی زیاد، ادم و التهاب مخاط بینی و/یا پولیپ بینی ممکن است دیده شوند. علاوه بر این، در معاینه دیواره خلفی فارنکس ممکن است ترشحات یا نمای سنگفرشی^۱ دیده شود. متأسفانه، روشی جهت تعیین حجم ترشحات وجود ندارد. در برخی موارد، ارزیابی براساس

جدول ۴۸-۱ علل سرفه مختل

کاهش قدرت عضلات بازدمی
کاهش قدرت عضلات دمی
دفرمنیه جدار قفسه سینه
اختلال اسفدادگلوٹ یا تراکتوستومی
تراکتومالاسی
ترشحات غیرطبیعی راه هوایی
کاهش فعالیت تنفسی مرکزی (بی‌هوشی، بی‌حسی و کوما)

معمولاً در شب‌ها به دنبال درازکشیدن یا صحبت‌کردن و یا افزایش تنفس در حین ورزش بدتر می‌شود. معمولاً سرفه با خوابیدن بهتر می‌شود. مورد استثناء شامل سرفه در برخورد با مواد آلرژن یا هوای سرد در زمان ورزش که مطرح‌کننده آسم است. سوالات مهم در گرفتن شرح حال شامل شرایطی است که سرفه را بهتر و بدتر می‌کند و نیز وجود خلط می‌باشد.

معاینه بالینی و وجود ویز و کراکل مطرح‌کننده بیماری قلبی ریوی است. ارزیابی مجاری گوش و غشای تیمپان (آزردگی آن منجر به تحریک عصب آرنولد می‌گردد)، مجاری بینی (رینیت) و ناخن‌ها (چماقی‌شدن) در یافتن علت کمک‌کننده است. معاینه کل بدن به علت بیماری‌های سیستمیک نظیر سارکوئیدوز یا واسکولیت که می‌توانند سرفه ایجاد کنند ضروری است.

تقریباً در تمام شرایط، رادیوگرافی قفسه سینه مورد نیاز است. لیست بیماری‌هایی که سرفه مزمن ایجاد کرده اما علامت دیگر یا اختلال دیگری در معاینه ندارند، بسیار طولانی است و شامل بیماری‌های خطرناکی نظیر سارکوئیدوز یا بیماری هوچکین در بالغین جوان یا سرطان ریه در افراد مسن‌تر یا توبرکولوزیس ریوی در سراسر جهان است. به کمک تغییرات غیرطبیعی در رادیولوژی می‌توان علت سرفه را یافت. تصویر غیرطبیعی قفسه صدری یک ارزیابی سریع علت سرفه است. در بیمار با سرفه خلط‌دار مزمن، ارزیابی خلط نیاز است. خلط چرکی جهت کشت باکتریال و در برخی موارد کشت مایکوباکتریوم ارسال می‌گردد. ارزیابی سیتولوژی خلط موکوئید در مورد بدخیمی و افتراق برونشیت نوتروفیلی از آئوزینوفیلی به کار می‌رود. خلط همراه با خون (رگه‌های خون، خون مخلوط شده با ترشح یا

گفته‌های بیمار مبنی بر وجود علایم صورت می‌گیرد. باید این نکته را در نظر داشت که بسیاری افراد با ترشحات پشت حلق ممکن است سرفه نکنند.

ارتباط رفلاکس معده به مری و سرفه پیچیده است. به نظر می‌آید، تخلیه محتویات معده به مری با تحریک مسیرهای رفلكس که از مخاط مری منشأ می‌گیرد منجر به سرفه گردد. رفلاکس تا فارنکس و به دنبال آن اسپیراسیون منجر به برونشیت شیمیایی می‌گردد و خود باعث پنومونیت می‌گردد که می‌تواند تا روزها پس از اسپیراسیون سرفه رخ دهد. احساس سوزش پشت استرنوم پس از غذا یا در زمان درازکشیدن، بادگلوئی مکرر، گرفتگی صدا یا درد گلو نشانه‌هایی از وجود رفلاکس هستند. رفلاکس گاه هیچ علامتی ندارد یا حداقل علایم را دارد. التهاب گلویت ممکن است نشانه‌ای از رفلاکس مکرر در سطح گلو باشد. اما این یافته غیراختصاصی است و نیازمند انجام لارنگوسکوپی مستقیم یا غیرمستقیم جهت تشخیص است. اندازه‌گیری فرکانس و میزان رفلاکس نیازمند انجام کارهای تهاجمی جهت اندازه‌گیری مستقیم، pH مری است (کاتتر با پروپ pH از مسیر نازوفارنکس وارد مری شده و برای ۲۴ ساعت در مری جای می‌گیرد. گاه از کپسول رادیوترانسmitter جهت اندازه‌گیری pH استفاده می‌شود که توسط اندوسکوپ در مری جای می‌گیرد). تفسیر دقیق نتایج و برقراری ارتباط نتایج رفلاکس با سرفه مورد بحث است. بسیاری از افراد مبتلا به رفلاکس مزمن دچار سرفه مزمن نمی‌شوند و این موضوع دانستن رفلاکس را به عنوان علت سرفه مورد تردید قرار می‌دهد.

سرفه به عنوان تنها تظاهر آسم در کودکان شایع است اما در بزرگسالان این طور نیست. سرفه به علت آسم در صورت نبود ویزینگ، تنگی نفس و فشار قفسه سینه به عنوان «آسم نوع سرفه‌ای»^۱ مطرح است. در شرح حال افراد مبتلا به آسم نوع سرفه‌ای، شروع سرفه با عواملی که آسم را تحریک می‌کند و رفع آن با توقف تماس با این مواد، وجود دارد. تست‌های خاص منجر به تشخیص آسم می‌گردد (انسداد راه هوایی در اسپرومتری که در طول زمان تغییر می‌کند یا در پاسخ به برونکودیلاتور رفع می‌گردد) تست‌ها ممکن است تشخیص آسم را رد کنند (پاسخ منفی به تحریک برونش توسط متاکولین). در بیمارانی که توانایی

اندازه‌گیری دقیق دارند، ارزیابی قله جریان بازدمی در منزل به عنوان روشی اقتصادی جهت تشخیص آسم به کار می‌رود.

برونشیت ائوزینوفیلی مزمن باعث سرفه مزمن اما گرافای طبیعی ریه می‌گردد. این حالت با خلط ائوزینوفیلی ۳٪ بدون انسداد جریان هوا یا پاسخ تشدید یافته برونشپال^۲ مشخص می‌شود و با گلوکوکورتیکوئید استنشاقی به خوبی درمان می‌شود.

درمان سرفه مزمن باعث سرفه مزمن اما گرافای طبیعی ریه می‌گردد. این حالت با خلط ائوزینوفیلی ۳٪ بدون انسداد جریان هوا یا پاسخ تشدید یافته برونشپال مشخص می‌شود و با گلوکوکورتیکوئید استنشاقی به خوبی درمان می‌شود.

درمان سرفه مزمن در بیماران با گرافای نرمال معمولاً تجربی است و بر پایه عللی است که در شرح حال، معاینه بالینی و تست عملکرد ریه یافت می‌شود. درمان برای ترشح پشت حلق بر پایه سبب‌شناسی آن (عفونت، آلرژی، رینیت وازوموتور) می‌باشد و ممکن است نیازمند آنتی‌هیستامین سیستمیک، آنتی‌بیوتیک، شست و شو با سالیین بینی و اسپری پمپی بینی همراه با کورتیکواستروئید، آنتی‌هیستامین یا آنتی‌کولینرژیک باشد. در افراد مبتلا به رفلاکس معده به مری استفاده از آنتی‌اسیدها، آنتاگونیست گیرنده هیستامینی تیپ ۲ و مهارکننده‌های پمپ پروتون جهت خنثی‌کردن یا کاهش تولید اسید معده، مفید است. علاوه بر این تغییر رژیم غذایی، بالا نگه‌داشتن سر و تنه در حین خواب و داروهای تخلیه‌کننده معده روش‌های درمانی دیگری هستند. آسم نوع سرفه‌ای معمولاً به گلوکوکورتیکوئید استنشاقی و استفاده مقطعی از برونکودیلاتورهای β_2 آگونیستی استنشاقی پاسخ می‌دهد.

بیمارانی که به درمان علل شایع ایجادکننده سرفه پاسخ نمی‌دهند یا بیمارانی که در شرح حال علنی داشته‌اند اما با تست تشخیصی مناسب رد شده‌اند، باید توسط CT ریه ارزیابی گردند. نمونه‌ای از بیماری‌هایی که سرفه ایجاد می‌کنند اما ممکن است در گرافی ریه نادیده گرفته شوند شامل **تومور کارسینوئید**، **بیماری اینترستیشیال** ریه در مراحل ابتدایی، **برونشکتازی** و **بیماری ریوی غیر تبییک** مایکوباکتریوم می‌باشد. از طرفی در صورتی که معاینه،

1. cough variant asthma

2. bronchial hyperresponsiveness

منشأ گیرد. نکته مهم افتراق هموپتی از ایستاکسی^۲ می باشد (نظیر خونریزی از نازوفارنکس) و نیز افتراق آن از هماتمز^۴ (دفع خون از لوله گوارش) مهم است. هموپتی ممکن است در حد خلط همراه با مقدار جزئی خون باشد یا حجم زیادی از خون روشن دفع گردد که تهدیدکننده حیات است. برای اکثر بیماران، هر میزان هموپتی نگران کننده است و نیاز به بررسی پزشکی دارد.

با این که اطلاعات اپیدمیولوژیک دقیقی وجود ندارد، شایع ترین علت هموپتی عفونت مجاری با سبب متوسط است. در آمریکا، علت آن معمولاً برونشیت ویرال یا باکتریال است هموپتی می تواند در شرایط برونشیت حاد یا تشدید برونشیت مزمن رخ دهد. در کل جهان، شایع ترین علت هموپتی عفونت تورکوز می باشد و علت آن شیوع بالای بیماری و تمایل آن جهت ایجاد حفره و کاویت می باشد. با وجود علل شایع، هموپتی تشخیص های افتراقی متنوعی دارد و ارزیابی مرحله ای در مورد این علامت مناسب است.

سبب شناسی

یک روش برخورد با هموپتی، ارزیابی محل های خونریزی از آئول ها تدهان می باشد. خونریزی منتشر در فضای آئولی که به آن هموراژ منتشر آئولی^۵ (DAH) می گویند ممکن است با هموپتی ظاهر گردد، اگرچه این حالت همیشه وجود ندارد. علل DAH به دو گروه التهابی و غیرالتهابی تقسیم می گردد. هموراژ منتشر آئولی التهابی به علت واسکولیت یا کاپیلاریت عروق کوچک رخ می دهد و بیماری آن شامل گرانولوماتوز همراه پلی آنژیت (وگنر) و پلی آنژیت میکروسکوپی است. در حالت مشابه، بیماری های خودایمنی سیستمیک، نظیر لوپوس اریتماتوزیس (SLE) می توانند به صورت التهاب کاپیلرها تظاهر کرده و باعث DAH شوند. آنتی بادی علیه غشای پایه آئولی، در بیماری گودپاسچر^۶، می تواند منجر به خونریزی آئولی گردد. در زمان کوتاهی پس از پیوند مغز استخوان، بیماران می توانند

عملکرد ریه، اکسیژن رسانی و CT قفسه سینه طبیعی باشد، می توان به بیمار مبتلا به سرفه مزمن اطمینان داد که پاتولوژی ریوی خطرناکی ندارد.

نشان های علامتی سرفه

سرفه ایدیوپاتیک مزمن که سندرم سرفه افزایش حساسیتی نیز نامیده می شود، بسیار شایع است. معمولاً به شکل حساسیت در ناحیه گلو احساس می شود و بیشتر در خانم ها دیده شده و سرفه معمولاً خشک^۱ است یا میزان بسیار کمی خلط موکویید دارد. این مسئله خسته کننده است، با کار روزانه تداخل دارد و گاه باعث خجالت زدگی در جمع می گردد. هنگامی که پاتولوژی قلبی ریوی رد شد، تلاش جهت کاهش سرفه آغاز می گردد. مؤثرترین داروها، داروهای نارکو تیکی سرکوب کننده سرفه^۱ نظیر کدئین یا هیدروکدون می باشند که بر مرکز سرفه در ساقه مغز اثر می کنند. توانایی این داروها در ایجاد گیجی و یبوست و ایجاد وابستگی، استفاده از آنها را در درمان طولانی مدت محدود می کند. دکسترومتورفان بر مرکز سرفه عمل کرده اما عوارض آن در مقایسه با داروهای نارکو تیکی سرکوب کننده سرفه کمتر است اما اثربخشی آن نیز کمتر است. به نظر می آید محل اثر دکسترومتورفان با داروهای نارکو تیکی سرکوب کننده سرفه متفاوت است و گاه مصرف توأم این دو دارو نیاز است. بنزوناتات^۳ فعالیت عصبی اعصاب حسی را در مسیر رفلکس سرفه مهار می کند. معمولاً بدون عارضه است. با این وجود، اثربخشی آن در کاهش سرفه متغیر و غیرقابل پیش بینی است. مطالعات یک سری از موارد (case series) سودمندی استفاده off-label گاباپنتین یا آمی تریپتیلین را برای سرفه های مزمن ایدیوپاتیک نشان داده است. های سرفه اختصاصی بدون محدودیت های درمانی اخیر، مورد نیاز است. روش های جدید مورد مطالعه شامل آنتاگونیست گیرنده های نوروکینین، آنتاگونیست گیرنده های وانیلوئید تیپ - ۱ و آنتاگونیست های اختصاصی اپوئیدی و شبه اپوئیدی می باشند.

هموپتی

هموپتی دفع خون از مجاری تنفسی است. ممکن است هموپتی از هر قسمتی از راه های تنفسی، از آئول تا گلو

1. narcotic cough suppressants
2. benzonatate
3. epistaxis
4. Hematemesis
5. Diffuse Alveolar Hemorrhage
6. Good Pasture's disease

دچار DAH التهابی گردند که بسیار خطرناک و تهدیدکننده حیات است. پاتوفیزیولوژی دقیق آن نامعلوم است اما DAH در مورد بیماران مبتلا به تنگی نفس با شروع ناگهانی و هیپوکسی در ۱۰۰ روز اول بعد از پیوند مغز استخوان، باید مطرح گردد.

آلوئول‌ها می‌توانند به علل غیرالتهابی دچار خونریزی شوند که شایع ترین عامل آن آسیب مستقیم استنشاقی است. این دسته شامل آسیب حرارتی ناشی از آتش، استنشاق مواد (شامل کواکسین) و استنشاق عوامل شیمیایی سمی می‌باشد. در تحریک آلوئول‌ها، بیماران مبتلا به ترومبوسیتونی، مشکل انعقادی، مصرف مواد ضد پلاکت و ضد انعقاد، احتمال ایجاد هموپتیزی بیشتر است.

شایع ترین محل هموپتیزی، خونریزی از راه‌های هوایی با اندازه کوچک یا متوسط است. تحریک و آسیب مخاط برونش می‌تواند خونریزی با حجم کم ایجاد کند. هموپتیزی قابل توجه می‌تواند به علت نزدیکی شریان و وریدهای برونشیا به راه‌های هوایی رخ دهد که به آن باندل برونکوواسکولار^۱ می‌گویند. در راه‌های هوایی کوچکتر، این عروق خونی به فضای هوایی^۲ نزدیک است و در نتیجه التهاب یا آسیب می‌تواند منجر به پارگی این عروق در راه‌های هوایی گردد. در حالی که هموراژ آلوئولی از مویرگ‌های منشأ می‌گیرند که فشار جریان ریوی آنها کم است، خونریزی برونکیال معمولاً از شریان‌های برونکیال منشأ گرفته که فشار خون سیستمیک دارند و منجر به خونریزی در حجم زیاد می‌گردند.

عفونت در راه‌های هوایی می‌تواند منجر به هموپتیزی گردد و شایع ترین آن برونشیت حاد ناشی از عفونت ویرال است. در بیماران با شرح حال برونشیت مزمن، افزوده شدن عفونت باکتریال نظیر استرپتوکوک پنومونی، هموفیلوس آنفولانزا، یا موراکسلا کاتارهایلیس می‌تواند منجر به هموپتیزی گردد. بیماران مبتلا به برونشکتازی (گشاد شدن دائمی مجاری هوایی همراه با از دست رفتن یکپارچگی مخاط)، در معرض هموپتیزی هستند که علت آن آناتومی غیرطبیعی است که شریان‌های برونشیا را به سطح مخاطی نزدیک کرده و مرتبط با شرایط التهابی مزمن است. یکی از تظاهرات شایع بیماران مبتلا به فیبروز کیستی که پروتایپ بیماری‌های برونشکتاتیک ریه است، هموپتیزی است که

می‌تواند در برخی مواقع تهدیدکننده حیات باشد.

هر نوع پنومونی می‌تواند علت هموپتیزی باشد. عفونت T.B می‌تواند منجر به برونشکتازی و ایجاد پنومونی باکالیته می‌گردد و علت بسیار شایعی در ایجاد هموپتیزی در جهان است. بیماران ممکن است با سرفه‌های خلطدار مزمن همراه با رگه‌های خونی در خلط یا با حجم بیشتر خونریزی تظاهر یابند. آنورسم راسموس (گشاد شدن یک شریان پولمونری در حفره‌ای است که از عفونت قبلی توبرکولوز شکل گرفته است) هنوز یک منبع هموپتیزی شدید و تهدیدکننده حیات در جهان است. پنومونی اکتسابی از جامعه و آبسه‌های ریه می‌توانند هموپتیزی ایجاد کنند. اگر عفونت منجر به ایجاد کالیته گردد، احتمال خونریزی به علت تخریب عروق خونی وجود دارد. عفونت با استافیلوکوک اورئوس یا گرم منفی‌های میله‌ای (نظیر کلبسیلا پنومونه) بیشتر نکروز ریه را ایجاد کرده و منجر به هموپتیزی می‌شوند.

پاراگوئیمیاژیس ریوی^۳ (عفونت کرمی ریه که عامل آن پاراگوئیموس وسترمانی^۴ است) معمولاً با تب، سرفه و هموپتیزی همراه است. این بیماری در آمریکای شمالی شایع نیست. این عفونت مسئله مهمی در بهداشت عمومی جنوب شرق آسیا و چین می‌باشد زیرا علایم آن شبیه T.B فعال است و با آن اشتباه می‌گردد. پاراگوئیمیاژیس باید در افرادی که اخیراً از مناطق اندمیک مهاجرت کرده و دچار هموپتیزی جدید یا عودشونده هستند در نظر گرفته شود. گزارش‌هایی در آمریکا از پاراگوئیمیاژیس ریوی ثانویه به خوردن خرچنگ‌های کوچک و خرچنگ آب شیرین^۵ وجود دارد.

سایر علل تحریک راه‌های هوایی که منجر به هموپتیزی می‌شوند شامل استنشاق مواد شیمیایی سمی، آسیب حرارتی، ترومای مستقیم در اثر ساکشن مجاری (به ویژه در افراد اتوبه) و استنشاق اجسام خارجی می‌باشند. این موارد با توجه به شرح حال و سابقه تماس بیمار مطرح می‌شوند.

مسئلاً ترسناک ترین علت هموپتیزی کانسر برونکوژنیک ریه می‌باشد. هموپتیزی تظاهر شایعی در مورد کانسرهای

1. bronchovascular bundle
2. airspace
3. pulmonary paragonimiasis
4. paragonimus westermani
5. crayfish

شرح حال و معاینه

ماهیت هموپتیزی (یعنی ترشحات چرکی، مخلوط بودن با کمی خون، خلط چرکی صورتی، خون واضح) در سبب‌شناسی آن مهم است. عوامل تحریک‌کننده خون‌ریزی نظیر استنشاق اخیر و تماس با برخی مواد و نیز موارد هموپتیزی قبلی باید در شرح حال سؤال شود. هموپتیزی ماهانه در یک زن مطرح‌کننده هموپتیزی از اندومتريوز ریوی است. حجم هموپتیزی نه تنها از نظر یافتن علت مهم است بلکه در تعیین شدت اورژانسی بودن موضوع در تشخیص و درمان مهم است. بیماران به ندرت به علت هموپتیزی دچار کم‌خونی می‌شوند اما می‌توانند به علت خون آسپیره "خفه" گردند. هموپتیزی با حجم زیاد، هموپتیزی حجم^۲ نام دارد و حجم آن بیشتر از ۶۰۰cc-۲۰۰ در ۲۴ ساعت است و اورژانس پزشکی است. اورژانسی بودن هموپتیزی مرتبط با حجم خون و شدت بیماری ریوی زمینه‌ای است. تمام بیماران باید در مورد کشیدن سیگار چه در قدیم و چه در حال سؤال شوند. این موضوع زمینه‌ساز برونشیت مزمن و افزایش دهنده احتمال سرطان برونکوزنیک است. علایم مطرح‌کننده عفونت راه‌های هوایی - نظیر تب، لرز، تنگی نفس - باید پرسیده شوند. در مورد تماس با مواد استنشاقی یا مواد تحریک‌کننده و ریسک فاکتورهای ترومبوآمبولی وریدی باید سؤال گردد.

سابقه قبلی بدخیمی یا درمان آن، بیماری روماتولوژی، بیماری عروقی، بیماری ریوی زمینه‌ای نظیر برونشکتازی ممکن است مرتبط با علت هموپتیزی باشد. به علت آن که علل DAH می‌تواند بخشی از سندرم ریوی - کلیوی باشد، پرسش در مورد نارسایی کلیوی مهم است.

معاینه بالینی با ارزیابی نشانه‌های حیاتی و اشیاع اکسیژن آغاز می‌گردد که نشان‌دهنده خطرناک بودن خون‌ریزی است. تاکی‌کاردی، افت فشار و کاهش اشیاع اکسیژن نیازمند ارزیابی هموپتیزی است. تمرکز بر معاینات تنفسی و قلبی با اهمیت است و نیازمند مشاهده سوراخ‌های بینی، سمع قلب و ریه‌ها، ارزیابی ادم قرینه و غیرقرینه در اندام تحتانی و ارزیابی افزایش حجم ورید ژوگولار می‌باشد. چماقی شدن انگشتان مطرح‌کننده کانسر برونکوزنیک و برونشکتازی است.

نیست و تنها ۱۰٪ بیماران هموپتیزی واضح در ارزیابی اولیه دارند. کانسره‌های راه‌های هوایی پروگزیمال بیشتر علت هموپتیزی هستند، اگرچه که بدخیمی در قفسه سینه نیز می‌تواند منجر به هموپتیزی گردد. کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول کوچک^۱ به طور شایع‌تری در مرکز هستند و در زمان ظهور علایم بزرگ هستند و بیشتر عامل هموپتیزی می‌باشند. این سرطان‌ها با حجم زیاد هموپتیزی که تهدیدکننده حیات است تظاهر می‌کنند و علت آن تهاجم به عروق ناف ریه است. تومورهای کارسینوئید که در ضایعات داخل برونشی و مخاط تخریب شده یافت می‌شوند با هموپتیزی تظاهر می‌کنند.

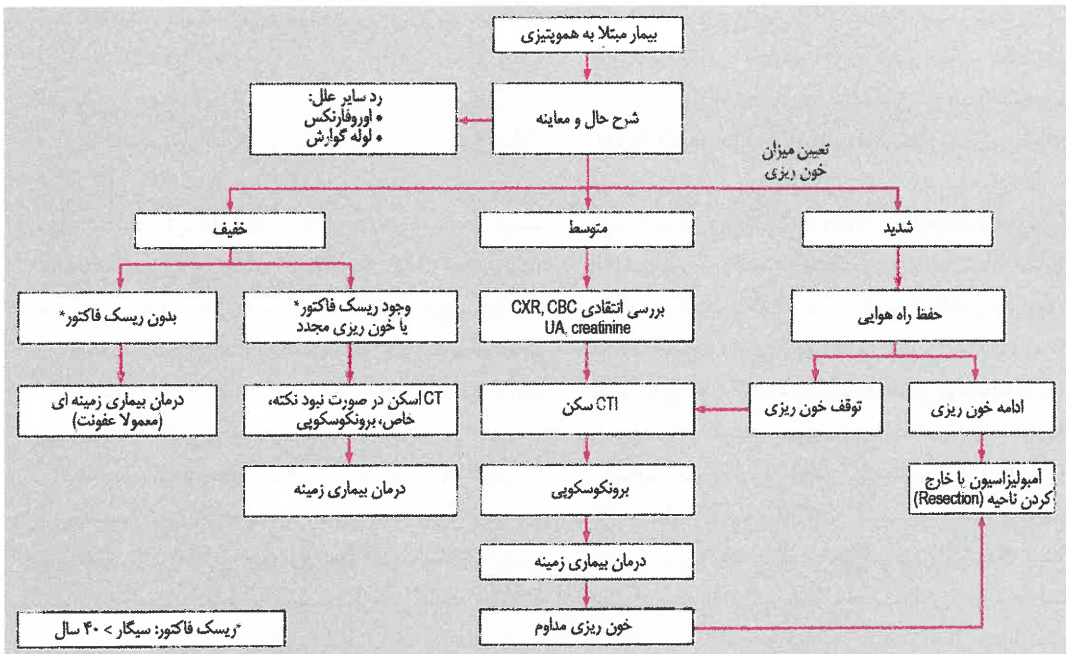
علاوه بر سرطان‌های خود ریه، متاستاز به پارانشیم ریه می‌تواند خون‌ریزی کند. بدخیمی‌هایی که به طور شایع به ریه متاستاز می‌دهند شامل سرطان سلول کلیه، پستان، کولون، بیضه، تیروئید و ملانوم می‌باشد. ندول‌های متعدد ریوی و هموپتیزی به طور نادر می‌توانند اولین تظاهر متاستاز به ریه باشند. در انتها، بیماری عروق ریه می‌تواند منجر به هموپتیزی گردد. شایع‌ترین حالت، نارسایی احتقانی قلب به همراه افزایش فشار دهلیز چپ در صورتی که شدید باشد می‌تواند منجر به پارگی مویرگ‌های کوچک آلوئولی گردد. این بیماران به ندرت با دفع خون قرمز روشن مراجعه کرده و در اکثر مواقع خلط صورتی کف‌آلود یا ترشحات مخلوط با مقدار ناچیزی خون دارند. بیماران مبتلا به برگشت خون به صورت جهش کانونی از دریچه میترال، با کدورت لوب فوقانی در گرافی قفسه سینه و هموپتیزی مراجعه می‌کنند. علت این مسئله افزایش ناحیه‌ای فشار مویرگ‌های ریوی به علت جریان در محل نارسایی است. مالفورماسیون‌های شریانی - وریدی مستعد خون‌ریزی هستند. آمبولی ریه نیز می‌تواند منجر به هموپتیزی گردد و معمولاً همراه با انفارکت ریوی است. افزایش فشار شریانی ریه از علل نادر هموپتیزی است.

ارزیابی

مشابه سایر علایم، اولین قدم در ارزیابی هموپتیزی اخذ شرح حال جامع و معاینه کامل است (شکل ۲-۴۸). همان طور که اشاره شد، ابتدا باید اطمینان یافت که محل خون‌ریزی از سیستم تنفسی است و نه از نازوفارنگس و لوله گوارش. زیرا در این صورت نوع ارزیابی و درمان متفاوت خواهد بود.

1. small cell carcinoma

2. massive hemoptysis



شکل ۲-۴۸ نمودار ارزیابی هموپتیزی.

آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیلی^۲، آنتی‌بادی ضد غشای پایه گلمرولی^۳ و آنتی‌بادی ضد هسته^۴ ضروری است. در صورت وجود خلط رنگ‌آمیزی گرم و اسید فست و کشت ضروری است.

در صورتی که تمام مطالعات بی‌نتیجه بماند، برونکوسکوپی باید مدنظر قرار گیرد. هر بیمار با سابقه مصرف سیگار، مشاهده مجاری هوایی باید بخشی از بررسی هموپتیزی تازه شروع شده باشد. زیرا ضایعات داخل برونش معمولاً در CT دیده نمی‌شوند.

هموپتیزی

درمان

درمان هموپتیزی براساس علت آن متفاوت است. با این وجود، هموپتیزی با حجم بالا و تهدیدکننده حیات نیازمند

که منجر به هموپتیزی می‌گردند. تالانزکنازی موکوکو تائوس نیز مطرح‌کننده مالفورماسیون شریانی-وریدی است.

ارزیابی تشخیص برای اکثر بیماران، اولین قدم در ارزیابی هموپتیزی، عکس استاندارد ریه است. در صورتی که در عکس ساده منبع خونریزی یافت نشد، CT قفسه سینه نیاز است. CT اسکن، برونشکتازی، پرشدگی آلوئول‌ها، اینفیلتراسیون فضاها و توده‌ها را بهتر از عکس ساده ریه نشان می‌دهد. پزشک باید پروتوکل CT جهت ارزیابی آمبولی ریوی را در صورت وجود شرح حال یا معاینه مطرح‌کننده ترومبوآمبولی وریدی به عنوان علت خونریزی در نظر گیرد.

مطالعات آزمایشگاهی شامل شمارش کامل سلول‌های خون جهت ارزیابی هماتوکریت و شمارش پلاکت‌ها و مطالعات انعقادی است. عملکرد کلیه و مطالعه ادرار جهت ارزیابی سندرم ریوی-کلیوی با تظاهر هموپتیزی نیاز است. نارسایی حاد کلیه یا وجود گلبول قرمز یا کست آن^۱ باید شک به واسکولیت عروق کوچک را برانگیزد. مطالعه در مورد

1. red blood cell cast
2. antineutrophil cytoplasmic antibody
3. antiglomerular basement membrane antibody
4. antinuclear antibody

در صورتی که خونریزی با وجود درمان علت زمینه‌ای یا گذشت زمان متوقف نشد، هموپتیزی شدید از شریان‌های برونکیال توسط آمبولیزه کردن آنژیوگرافیک شریان برونشیال درمان می‌گردد. این مداخله تنها باید در بیماران مبتلا به شدیدترین و خطرناکترین میزان هموپتیزی صورت گیرد زیرا احتمال آمبولیزه کردن اتفاقی شریان نخاعی و به دنبال آن پارابله‌زی وجود دارد. ضایعات داخل برونش توسط مداخله‌های مستقیم برونکوسکوپی درمان می‌شوند که شامل سوزاندن^۱ یا درمان با لیزر است. در انتهای طیف، برداشت جراحی آن بخشی از ریه مطرح است. اکثر موارد هموپتیزی با درمان عفونت یا التهاب و از بین بردن محرک‌های مزاحم رفع می‌گردد.

مداخله سریع بدون در نظر گرفتن علت است. اولین قدم در حفظ راه هوایی انتوبه کردن داخل تراشه و تهویه مکانیکی است. به علت آن که هموپتیزی با حجم زیاد از ضایعات راه‌های هوایی منشأ می‌گیرد، می‌توان محل خونریزی را به کمک تصویربرداری قفسه سینه یا برونکوسکوپی (بیشتر برونکوسکوپی سخت تا نرم) یافت. هدف بعدی محدود کردن خونریزی به یک ریه است تا فضاهای هوایی در ریه مقابل از خون پرنگردند. زیرا این موضوع تبادل گاز را بدتر خواهد نمود. بیماران باید در وضعیتی قرار گیرند که ریه در حال خونریزی در موقعیت وابسته^۱ جای گیرد (ریه خونریزی کرده در سمت پایین باشد) و در صورت امکان تیوب داخل برونشی با ۲ لومن^۲ یا انسداد دهنده راه هوایی در راه هوایی پروگزیمال ریه دچار خونریزی قرار گیرد. این اقدامات نیاز به وجود متخصصین بی‌هوشی، متخصصین ریه مداخله‌ای و جراح توراکس دارند.

1. dependent position

2. dual lumen endobroncheal tubes

3. cauterization



بخش دوم

سرطان شناسی

اپیدمیولوژی

فصل ۱۰۷

نئوپلاسم‌های ریه

سرطان ریه، شایع‌ترین علت مرگ در اثر سرطان در میان مردان و زنان آمریکایی است. در بیش از ۲۲,۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۳ در آمریکا تشخیص سرطان ریه داده شده است و بالغ بر ۱۵۰,۰۰۰ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. بروز سرطان ریه در بین مردان در اواخر دهه ۱۹۸۰ به اوج خود رسید و در خانم‌ها به حالت ثابتی رسید. سرطان ریه در افراد زیر ۴۰ سال نادر است اما میزان تا سن ۸۰ سالگی افزایش می‌یابد و بعد از آن کاهش می‌یابد. احتمال ابتلا به سرطان ریه در طول زندگی هر فرد، حدوداً ۸٪ در میان مردان و ۶٪ در میان زنان می‌باشد. بروز سرطان ریه براساس نژاد و قومیت متفاوت است و میزان شیوع تنظیم شده برحسب سن در آمریکایی‌های آفریقایی تبار حداکثر است. بالابودن میزان شیوع در جمعیت آمریکایی‌های آفریقایی تبار تنها در مردان دیده می‌شود اما میزان متناسب با سن نشان می‌دهد که مرگ و میر در سنین کمتر از ۵۰ در آمریکایی‌های آفریقایی تبار بیش از ۲۵٪ بالاتر از زنان سفیدپوست است. بروز و میزان مرگ و میر در آمریکایی‌های آسیایی تبار، آمریکای لاتین و سرخ‌پوستان، ۵۰-۴۰٪ سفیدپوستان است.

عوامل خطر

مصرف سیگار ریسک سرطان ریه را ۱۰ برابر یا بیشتر نسبت به افراد غیرسیگاری افزایش می‌دهد. بررسی سکانس ژنی نشان‌دهنده جهش یک ژن با مصرف ۱۵ نخ سیگار است. احتمال سرطان ریه در افراد با ترک سیگار کمتر از افراد سیگاری است. در افرادی که قبلاً سیگاری بوده‌اند، در مقایسه با افرادی که تا به حال سیگار نکشیده‌اند، ۹ برابر احتمال ابتلا به سرطان ریه بیشتر است. در حالی که این میزان در افراد سیگاری بدون ترک سیگار ۲۰ برابر است. میزان کاهش ریسک ابتلا با مدت زمان ترک مرتبط است. البته حتی در افراد با ترک طولانی مدت سیگار احتمال ابتلا به سرطان ریه بیش از افرادی است که تا به حال سیگار نکشیده‌اند. مصرف سیگار احتمال ابتلا به تمام انواع سلولی سرطان ریه را افزایش می‌دهد. استنشاق دود سیگار محیط (ETS) یا دود

نئوپلاسم‌های ریه

۱۰۷

Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson

سرطان ریه بیماری افراد مدرن است و قبل از ۱۹۰۰ بسیار نادر بود و کمتر از ۴۰۰ مورد از آن در متون پزشکی ذکر شده است. با این وجود، تا اواسط قرن ۲۰ سرطان ریه اپیدمی شد و تبدیل به اولین علت مرگ مرتبط با سرطان در آمریکای شمالی و اروپا شد و میزان مرگ و میر آن سه برابر مرگ ناشی از سرطان پروستات و تقریباً دو برابر مرگ ناشی از سرطان پستان خانم‌ها شد. این مسئله نگران‌کننده است زیرا سرطان ریه یکی از قابل پیشگیری‌ترین بدخیمی‌های شایع است. استفاده از تنباکو اولین علت سرطان ریه است. این نکته در اواسط قرن بیست به اثبات رسید و توسط گزارش ۱۹۶۴ انجمن جراحان آمریکا در مورد اثرات کشیدن سیگار بر سلامت تأیید شد. به دنبال این گزارش، مصرف سیگار در آمریکای شمالی و بخش‌هایی از اروپا کاهش یافت و بروز سرطان ریه نیز به دنبال آن کاهش یافت. کاهش سرطان ریه در مردها واضح‌تر دیده شد اما اخیراً این کاهش در جمعیت زنان در آمریکای شمالی نیز مشاهده گردید. متأسفانه، در بسیاری از بخش‌های دنیا به ویژه در کشورهای در حال توسعه، کشیدن سیگار در حال افزایش است و همراه با آن، سرطان ریه نیز در حال افزایش است. در حالی که کشیدن سیگار اولین علت سرطان ریه در دنیاست، بیش از ۶۰٪ موارد جدید سرطان ریه در افرادی دیده می‌شود که قبلاً سیگاری بوده‌اند (≤ 10 سیگار در طول زندگی خود کشیده‌اند اما ≤ 1 سال است که ترک کرده‌اند) و افرادی که تا به حال سیگاری نبوده‌اند یا چندین دهه قبل ترک کرده‌اند (> 10 سیگار در طول زندگی خود کشیده‌اند) و دهه‌ها قبل کشیدن سیگار را ترک کرده‌اند. علاوه بر این، یک از هر پنج زن و یک از هر ۱۲ نفر مرد مبتلا به سرطان ریه تا به حال سیگار نکشیده‌اند. با توجه به عمق مشکل، ضروری است تا هر پزشک اطلاعات جامعی در مورد سرطان ریه و مدیریت آن داشته باشد.

سیگار اشخاص دیگر نیز علت ابتلا به سرطان ریه است. این احتمال نسبت به مصرف فعال سیگار کمتر است و ۲۰-۳۰٪ احتمال ابتلا در افراد غیرسیگاری که همسران سیگاری برای سالیان سال داشته‌اند، وجود دارد. در مقایسه این احتمال در افرادی که خود به صورت مداوم سیگار می‌کشند ۲۰۰٪ افزایش دارد.

در حالی که مصرف سیگار علت اصلی سرطان ریه است، تعدادی از فاکتورهای خطر شامل تماس شغلی با آزبست، آرسنیک، بیس کلرومتیل اتر، کروم هگزاوالنت، گاز خردل، نیکل (در برخی صنایع خالص سازی آن) و هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای شناسایی شده‌اند. مطالعات شغلی مکانیسم‌های احتمالی ایجادکننده سرطان ریه را مطرح کرده‌اند. به عنوان مثال، احتمال سرطان ریه در مشاغل با تماس آزبست به طور اولیه در میان افراد با زمینه آزبستوزیس افزایش می‌یابد، که احتمالاً اسکار و التهاب ناشی از بیماری ریوی فیبروتیک غیربدخیم در بسیاری موارد (البته نه در همه موارد) به عنوان عامل تحریک‌کننده ایجاد سرطان ریه عمل می‌کند. اما ارتباط معمول و طبیعی این حالت نامعلوم است. تعداد دیگری از تماس‌های شغلی با افزایش میزان سرطان ریه مرتبط بوده است، ولی ماهیت علی این رابطه مشخص نیست.

احتمال ایجاد سرطان ریه در میان افراد با مصرف کم میوه و سبزیجات در بزرگسالی بیشتر است. این مشاهده فرضیه‌ای را مطرح می‌کند که در آن برخی مواد غذایی خاص، به ویژه رتینوئید و کاروتنوئید ممکن است اثرات پیشگیری کننده شیمیایی در سرطان ریه داشته باشند. با این وجود، کارآزمایی‌های تصادفی شده این فرضیه را تأیید نکرده‌اند. در واقع، مطالعات نشان داده است که بروز سرطان ریه در میان سیگاری‌ها با مصرف مواد مکمل افزایش داشته است. رادیاسیون یونیزان نیز کارسینوزن مورد قبولی است و توسط مطالعات انجام شده در میان بازماندگان بمب‌های اتمی هیروشیما و ناگازاکی و نیز کارگران معادن اورانیوم که در معرض رادیاسیون α از رادون هستند، به این نتیجه رسیده‌اند که میزان سرطان ریه در این افراد افزایش داشته است. تماس طولانی مدت با سطح کم رادون در منازل ممکن است احتمال سرطان ریه را برابر یا کمی بیشتر از دود تنباکو در محیط افزایش دهد. بیماری‌های قلبی ریه نظیر برونشیت مزمن،

آمفیژم و سل نیز احتمال سرطان ریه را افزایش می‌دهند.

ترک سیگار با توجه به ارتباط غیرقابل تردید میان مصرف سیگار و سرطان ریه (بدون در نظر گرفتن سایر بیماری‌های مرتبط با تنباکو)، پزشکان باید بیمار را به پرهیز از سیگار ترغیب کنند و به بیمار خود در این باره کمک کنند. ترک سیگار، حتی در میان سالی، احتمال سرطان ریه را در هر فرد به حداقل می‌تواند برساند. ترک سیگار قبل از سنین میان سالی از بیش از ۹۰٪ سرطان‌های ریه مرتبط با تنباکو جلوگیری می‌کند. با این وجود، اثرات ناچیزی در مورد "کاهش مصرف سیگار (cutting back)" بر سلامت دیده شده است. نکته مهم این است که ترک سیگار در افراد با تشخیص سرطان ریه نیز می‌تواند مفید باشد، زیرا مرتبط با زندگی بهتر، عوارض کمتر ناشی از درمان و در کل بهبود کیفیت زندگی است. علاوه بر این، سیگار می‌تواند متابولیسم بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی را تغییر دهد و توانایی تغییر خواص سمی و درمانی آنها را دارد. به همین دلیل، تشویق بیمار جهت ترک حتی بعد از تشخیص سرطان ریه مهم است.

پزشکان باید اجزای اساسی در درمان ترک سیگار را بدانند. خود بیمار باید بخواهد که سیگار را ترک کند و باید جهت رسیدن به این هدف سخت تلاش کند. روش‌های کمک به شخص به صورت نسبی میزان ترک را تحت تأثیر قرار می‌دهد، در حالی که درمان شخصی و ترکیبی دارویی به همراه مشاوره، میزان ترک را به شکل قابل توجهی افزایش می‌دهد. درمان با داروهای ضد افسردگی (مثل بوپروپیون^۱) یا درمان با جایگزینی نیکوتین (ورنیکلین^۲ که آگونیست نسبی گیرنده استیل‌کولین نیکوتینی $\alpha 4\beta 2$ است) توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به عنوان درمان خط اول در وابستگی به نیکوتین تأیید شده‌اند. با این وجود، هر دو دارو احتمال فکر به خودکشی را افزایش داده و باید با احتیاط مصرف گردند. در مطالعه اتفاقی، ورنیکلین نسبت به بوپروپیون و دارونما مؤثرتر بوده است. استفاده طولانی مدت از ورنیکلین پس از اثر در فاز اولیه در حفظ ترک سیگار مفید بوده است. کلونیدین و نور تریتیلین به عنوان خط

1. hexa-valent chromium

2. bupropion

3. varenicline

جهش رده ژرمی^۲ نادر (T790M) که گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی (EGFR)^۳ را درگیر می‌کند ممکن است با ایجاد استعداد در ابتلا به سرطان ریه در افرادی که هرگز سیگار نکشیده‌اند همراه باشد. همچنین، یک محل مستعد بر روی کروموزوم ۶q به مقدار زیادی ریسک سرطان ریه را در میان افرادی که به مقدار کافی سیگار می‌کشند یا اصلاً سیگار مصرف نمی‌کنند، افزایش می‌دهد. با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته، هنوز هم کارهای زیادی برای تعیین فاکتور خطر ارثی سرطان ریه، باقی‌مانده است. در حال حاضر، هیچ معیار مولکولی جهت انتخاب بیماران برای رژیم‌های غربالگری شدید یا روش‌های پیشگیری شیمیایی خاص وجود ندارد.

آنتی‌بیوتیک‌های شیمیایی

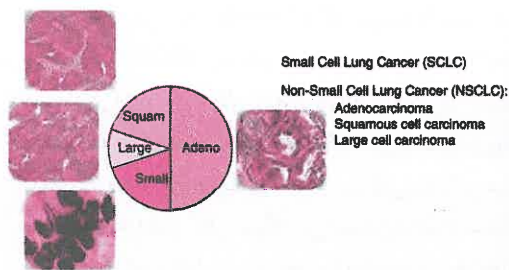
سازمان بهداشت جهانی (WHO)^۴ واژه سرطان ریه در مورد تومورهای ناشی از اپی‌تلیوم تنفسی (برونش، برونشیول، آلوئول) به کار می‌گیرد. مزوتلیوما، لنفوما و تومورهای استرومال (سارکوم) از سرطان‌های اپی‌تلیال ریه مجزا هستند. با توجه به طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت، سرطان‌های اپی‌تلیالی ریه^۴ گروه اصلی سلولی دارد که شامل موارد زیر است: سرطان سلول کوچک ریه (SCLC)^۵ و گروه دیگر سرطان سلول غیرکوچک ریه (NSCLC)^۶ که شامل آدنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول بزرگ^۷ است (شکل ۱-۱۰۷). کارسینوم سلول کوچک شامل سلول‌های کوچک با سیتوپلاسم اندک، حاشیه‌ی سلولی نامشخص، کروماتین هسته‌ای گرانولار ظریف، هستک غایب یا نامشخص، و میزان بالای میتوز. SCLC ممکن است توسط حضور مارکرهای نورواندوکربین شامل CD۵۵، مولکول چسبنده ستیغ عصبی (NCAM)، سیناپتوفیسین و کرومورگرانین از NSCLC تمایز داده شود. در آمریکای شمالی، آدنوکارسینوم شایع‌ترین نوع بافت‌شناسی سرطان ریه است. آدنوکارسینوم دارای تمایز غده‌ای یا تولید موسین است و ممکن است الگوهای آسینار، پاپیلاری،

دوم درمان به کار می‌روند قابل توجه آن‌که، میزان ترک در کاهش تعداد سیگار مصرفی قبل از ترک و ترک ناگهانی (بدون کاهش میزان قبلی)، قابل مقایسه است. لذا به بیماران می‌توان حق انتخاب بین این دو روش ترک را داد (فصل ۴۷۰). (فصل ۴۷۰).

زمینه ارثی در ابتلا به سرطان ریه تماس با کارسینوژن‌های محیطی، نظیر آنچه در دود سیگار یافت می‌شود، تغییر سلول‌های برونکوپاپی‌تلیال را به سمت فنوتیپ بدخیم تسهیل کرده یا منجر به انجامش می‌گردد. نقش کارسینوژن در این تغییر توسط تغییرات پلی‌مورفیک در ژن‌ها صورت گرفته که این ژن‌ها بر متابولیسم کارسینوژن اثر دارند. برخی پلی‌مورفیسم‌ها در ژن سیستم آنزیمی P450 به ویژه CYP1A1، یا شکنندگی کروموزوم با ایجاد سرطان ریه ارتباط دارند. این تنوع ژنی در فرکانس نسبتاً بالایی در جمعیت‌ها رخ داده اما اثر کلی آن در احتمال ایجاد سرطان ریه در هر فرد در کل کم است. با این وجود، به علت فرکانس جمعیتی آن، اثر کلی آن در احتمال رخداد سرطان ریه می‌تواند بالا باشد. علاوه بر این، عوامل محیطی، که توسط مدل‌های تورهای ارثی تغییر می‌یابد، برخی ژن‌های خاص را با مهار تنظیم مسیرهای مهم تحت تأثیر قرار داده و امکان ایجاد فنوتیپ سرطانی را سبب می‌گردد.

خویشاوندان درجه اول افراد مبتلا به سرطان ریه ۲ تا ۳ برابر احتمال سرطان ریه و سایر سرطان‌ها را دارند که بسیاری از آنها ربطی به کشیدن سیگار ندارد. این اطلاعات نشان دهنده نقش برخی ژن‌های خاص و/یا تنوعات ژنی در حساسیت به سرطان ریه است. با این وجود، تعداد بسیار کمی از ژن‌ها شناسایی شده‌اند. افراد با جهش ارثی در RB (بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما که به سنین بزرگسالی می‌رسند) و p53 (سندرم لی‌فرامنی)^۱ ممکن است دچار سرطان ریه شوند. گونه‌های ژنی معمول که در سرطان ریه دخیل هستند، اخیراً در خلال مطالعات گسترده، هماهنگ و مرتبط با کل ژنوم، شناسایی شده‌اند. این مطالعات سه مکان مجزا (p15، ۶p۲۱ و ۱۵q۲۵) را در ارتباط با سرطان ریه مشخص کردند و شامل ژن‌هایی است که گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین و تولید تلومراز را تنظیم می‌کنند.

1. Li-fraumeni syndrome
2. germline mutation
3. epidermal growth factor receptor
4. world health organization
5. small cell lung cancer
6. non small cel lung cancer
7. large cell carcinoma



شکل ۱-۱۰۷ نمای بافتی قدیمی سرطان ریه

لپیدیک (lepidic)، یا سالیید یا به صورت مخلوطی از این الگوها نشان داده شود. کارسینوم سلول سنگفرشی از نظر مورفولوژی مشابه کارسینوم سلول سنگفرشی خارج ریه است و به کمک روش ایمونوهیستوشیمی به تنهایی قابل تمایز نیست. تومورهای سلول سنگفرشی کراتینیزاسیون و یا پل‌های داخل سلولی دارند که از اپیتلیوم برونششال منشأ می‌گیرد. تومور تمایل دارد تا به جای گروه‌های سلولی سه بعدی که مشخصه آدنوکارسینوماهاست، صفحات برونششال منشأ می‌گیرد. تومور تمایل دارد تا به جای گروه‌های سلولی سه بعدی که مشخصه آدنوکارسینوماهاست، صفحات سلولی ایجاد نماید. کارسینوماهای سلول بزرگ کمتر از ۱۰٪ موارد کارسینوما ریه را تشکیل می‌دهد. این تومورها ویژگی‌های سیتولوژیک و ساختاری کارسینوم سلول‌های کوچک و تمایز غده‌ای یا سنگفرشی را ندارند. مجموعاً این چهار نوع بافتی حدود ۹۰٪ کل سرطان‌های اپیتلیال را شامل می‌شوند.

تمام انواع بافت‌شناسی سرطان ریه می‌تواند در افراد سیگاری یا افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیده‌اند یافت گردد. از نظر بافت‌شناسی، بافت‌شناسی مرتبط با مصرف زیاد تنباکو، در نیمه‌ی اول قرن بیستم کارسینوم سنگفرشی یا سلول کوچک است. کارسینوم سنگفرشی شایع‌ترین نوع تشخیصی فرم NSCLC در ایالات متحده بود اما به علت کاهش پایدار در مصرف سیگار در ۴ دهه اخیر آدنوکارسینوم به عنوان شایع‌ترین کانسر ریه در آمریکای شمالی از نظر بافت‌شناسی جایگزین کارسینوم سنگفرشی و سلول‌های کوچک شده است. بروز کارسینوم سلول کوچک ریه نیز در حال کاهش است. در افرادی که هرگز سیگار نکشیده‌اند، یا کسانی که به‌صورت سبک سیگار مصرف می‌کرده‌اند (> ۱۰

بسته - سال)، زنان، و بالغین جوان (> ۶۰ سال)، آدنوکارسینوم شایع‌ترین نوع سرطان ریه است.

با بررسی تاریخیچه، تمایز پاتولوژیک SCLC و NSCLC به راحتی امکان‌پذیر است، زیرا این تومورها تاریخیچه‌های طبیعی و رویکردهای درمانی متفاوتی دارند (به زیر توجه کنید). همچنین به درستی تا سال‌های اخیر، نیاز آشکاری برای تمایز زیرگروه‌های مختلف NSCLC نبود زیرا تفاوت روشنی در نتایج درمانی تنها بر پایه بافت‌شناسی وجود نداشت. هرچند این دورنما در سال ۲۰۰۴ به دنبال شناسایی جهش EGFR در درصد اندکی از آدنوکارسینوماهای ریه تغییر یافت، که این جهش تومورهای مورد نظر را به مقدار زیادی به مهارکننده‌های تیروزین کیناز EGFR (همانند ژفیتینیب^۱ و ارلوتینیب^۲) حساس می‌سازد. این نظر با شناسایی سایر تغییرات مولکولی «عملکردی» (actionable) (جدول ۱-۱۰۷) و درک این نکته همراه شد که برخی داروهای فعال شیمی‌درمانی به صورت کاملاً متفاوت در کارسینوم سلول سنگفرشی در مقابل آدنوکارسینوماها عمل می‌کند، که به طور جدی نیاز برای اصلاح سیستم طبقه‌بندی سرطان ریه WHO بعد از سال ۲۰۰۴ را بیان می‌کند. سیستم طبقه‌بندی اصلاح شده ۲۰۱۱، مشترکاً توسط مجمع بین‌المللی مطالعه سرطان ریه، مطالعه سرطان ریه، انجمن قفسه صدری آمریکا، و انجمن تنفس اروپا فراهم گردید تا رویکردی یکپارچه شامل اطلاعات بالینی مولکولی، رادیوگرافیک و پاتولوژیک را برای طبقه‌بندی آدنوکارسینوماهای ریوی مهیا سازد. همچنین مشخص شده است که اکثر سرطان‌های ریه در مرحله پیشرفته تظاهر می‌کنند و عموماً براساس بیوپسی‌ها یا نمونه‌های سیتولوژیک کوچک تشخیص داده می‌شوند، که این امر تمایز بافت‌شناسی واضح را اگر غیرممکن نسازد، دشوار می‌کند. در گذشته، در سیستم طبقه‌بندی ۲۰۰۴، تومورها در یک بیوپسی کوچک یا نمونه سیتولوژیک در نشان دادن ساختار قطعی غده‌ای یا سنگفرشی ناتوان بودند، لذا به سادگی به عنوان کارسینوم سلول غیرکوچک و نه به صورت اختصاصی طبقه‌بندی می‌شدند. هرچند از آنجا که تمایز بین آدنوکارسینوما و کارسینوم برای تصمیم‌گیری درمانی مناسب حیاتی است، لذا رویکرد طبقه‌بندی اصلاح

1. gefitinib

2. erlotinib

جدول ۱-۱۰۷ جهش‌های محرک سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC)			
ژن	تغییر	تعداد در NSCLC	بافت‌شناسی نمونه
AKT1	جهش	۱٪	آدنوکارسینوما، سنگفرشی
ALK	بازآرایی (rearrangement)	۳-۷٪	آدنوکارسینوما
BRAF	جهش	۱-۳٪	آدنوکارسینوما
DDR2	جهش	~۴٪	سنگفرشی
EGFR	جهش	۱۰-۳۵٪	آدنوکارسینوما
FGFR1	تقویت (amplification)	~۲٪	سنگفرشی
HER2	جهش	۲-۴٪	آدنوکارسینوما
KRAS	جهش	۱۵-۲۵٪	آدنوکارسینوما
MEK1	جهش	۱٪	آدنوکارسینوما
MET	تقویت	۲-۴٪	آدنوکارسینوما
NRAS	جهش	۱٪	آدنوکارسینوما
PIK3CA	جهش	۱-۳٪	سنگفرشی
PTEN	جهش	۴-۸٪	سنگفرشی

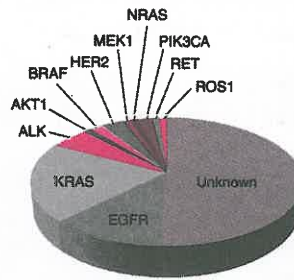
آلوتولی استفاده می‌شود) یا الگوی رشد لپیدیک غالب با تهاجم $\leq 5\text{mm}$ ، پیشنهاد می‌شود. افرادی با این ویژگی‌ها که تومور را به طور کامل خارج کرده‌اند، بقای ۵ ساله بدون بیماری را به میزان ۱۰۰٪ یا نزدیک به ۱۰۰٪ تجربه می‌کند. آدنوکارسینوم‌های مهاجم که بیش از ۹۰-۷۰٪ از آدنوکارسینوماهای ریوی خارج شده با جراحی را شامل می‌شود، در حال حاضر با الگوی غالب خود طبقه‌بندی می‌شوند که شامل موارد زیر است: الگوهای لپیدیک، آسینار، پاپیلاری، و سالیید. زیرگروه غالب لپیدیک یک پیش‌آگهی مطلوب، نوع آسینار و پاپیلاری پیش‌آگهی متوسط و نوع غالب سالیید یک پیش‌آگهی بد دارد. واژه‌های آدنوکارسینوماهای نگین انگشتری (*Signet ring*) و سلول شفاف (*Clear cell*) از برخی انواع آدنوکارسینوماهای ریوی مهاجم حذف شده است، در حالی که واژه‌های میکروپاپیلاری (زیرگروهی با یک پیش‌آگهی بد) اضافه شده است. در شرایطی که به طور شایعی در آدنوکارسینوماهای غیرموسینی با یک الگوی غالب لپیدیک یا پاپیلاری با جهش‌های EGFR مواجه هستیم، ولی اکثر زیرگروه‌های آدنوکارسینوما می‌توانند حاصل جهش‌های EGFR یا KRAS باشند. حالت مشابهی برای

شده پیشنهاد می‌کند تا این ضایعات با استفاده از رنگ ویژه منحصر به فرد ارزیابی و تعیین ویژگی شوند. این تمایز توسط نشانگر منفرد برای آدنوکارسینوما (فاکتور ۱ رونویسی تیروئید^۱ یا نپسین^۲) به همراه یک نشانگر سنگفرشی (P۴۰ یا P۴۰) و یا رنگ‌های موسینی، قابل دستیابی است. سیستم طبقه‌بندی اصلاح شده همچنین توصیه به نگهداری میزان مناسبی از مواد نمونه جهت ارزیابی مولکولی دارد که برای تصمیم‌گیری درمانی مناسب ضروری است (به زیر توجه کنید).

اصلاح قابل توجه دیگر در سیستم طبقه‌بندی WHO، توقف کاربرد واژه‌های کارسینوم برونکوالوتولار، آدنوکارسینوم زیرگروه - مختلط است. واژه‌های کارسینوم برونکوالوتولار به دلیل تناقض کاربرد آن و از آنجایی که در مراقبت بالینی معمول و در تحقیقات ایجاد اختلال می‌کرد (گیج‌کننده)، متوقف شد. همان‌طور که قبلاً استفاده می‌شد، این واژه دربرگیرنده‌ی حداقل پنج حیطه‌ی مختلف با ویژگی‌های بالینی و مولکولی متضاد است. واژه‌های آدنوکارسینوما درجا (*in situ*) و آدنوکارسینوم کمتر تهاجمی هم‌اکنون برای آدنوکارسینوما منفرد کوچک ($\leq 3\text{cm}$) با الگوی رشد لپیدیک خالص (واژه‌ای که برای رشد تک لایه سلول‌های مکعبی غیر تیپیک پوشاننده دیواره‌های

1. thyroid transcription factor 1

2. Napsin-A



Frequency of driver mutations in NSCLC	
AKT1	1%
ALK	3-7%
BRAF	1-3%
EGFR	10-35%
HER2	2-4%
KRAS	15-25%
MEK1	1%
NRAS	1%
PIK3CA	1-3%
RET	1-2%
ROS1	1-2%

شکل ۲-۱۰۷ جهش‌های پیش‌ران در آدنوکارسینوماها.

بازآرایی ALK, RET و ROS صادق است. آنچه که قبلاً کارسینوم برونکوآلئولار موسینی نامیده می‌شد در حال حاضر آدنوکارسینوم موسینی مهاجم خوانده می‌شود. این تومورها عموماً فاقد جهش‌های EGFR هستند و یک رابطه‌ی قوی را با جهش‌های KRAS نشان می‌دهند. به طور کلی طبقه‌بندی مجدد اصلاح شده WHO برای سرطان ریه نشان‌دهنده‌ی پیشرفت‌های مهم در تشخیص و درمان است؛ به ویژه، پیشرفت‌های حیاتی در درک ژن‌های ویژه و مسیرهای مولکولی آغازگر و تداوم‌دهنده توموروژن ریوی، که سبب ایجاد درمان‌های «هدفمند» جدید با اختصاصیت پیشرفته و تأثیر ضد توموری بهتر می‌شود.

تومورهای نورواندوکراین با منشأ ریه و خارج ریه مثبت است. نپسین A-A (Nap-A) یک پروتئاز آسپارتیک است که نقش مهمی را در بلوغ سورفکتانت B7 ایفا می‌کند و در سیتوپلاسم پنوموسیت‌های نوع ۲ ظاهر می‌یابد. در برخی مطالعات، Nap-A در بیش از ۹۰ درصد آدنوکارسینوماهای اولیه ریه گزارش شده است. قابل توجه آن‌که، ترکیب Nap-A و TTF-1 در تمایز آدنوکارسینومای اولیه ریه (Nap-A مثبت، TTF-1 مثبت) از کارسینوم سلول سنگفرشی اولیه ریه (Nap-A منفی، TTF-1 مثبت) مفید است. سیتوکراتین ۷ و ۲۰ همراه با هم در محدودکردن تشخیص‌های افتراقی به کار می‌روند. NSCLC غیرسنگفرشی، SCLC و مزوتلیوما ممکن است برای CK7 رنگ‌پذیر باشند اما در مورد CK20 منفی باشند، در حالی که سرطان سلول سنگفرشی ریه معمولاً برای هر دو CK7 و CK20 منفی است. P63 یک مارکر مفید در تشخیص NSCLC‌ها با تمایز سنگفرشی است زمانی که در نمونه‌های سیتولوژیک ریوی استفاده می‌شود. مزوتلیوما از نظر ساختاری قابل شناسایی است اما افتراق آن از آدنوکارسینوم از نظر رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوکمیکال و مورفولوژی دشوار است. تعدادی مارکر در سال‌های اخیر شناسایی شده‌اند، مانند CK5/6، کالرتینین^۵ و ژن تومور ویلمز^۶ (WT-1) که در مزوتلیوما مثبت هستند.

پاتوژنز مولکولی

سرطان بیماری است که شامل تغییرات پویا در ژنوم است. همان‌طور که هاناها و وینبرگ^۷ مطرح کرده‌اند، تقریباً تمام سلول‌های سرطانی ۶ توانایی ویژه دارند: خودکفایی در سیگنال رشد، عدم حساسیت به سیگنال‌های مهارکننده رشد، گریز از آپتوز، توانایی رونویسی بدون محدودیت، آنژیوژن مداوم، تهاجم بافتی و متاستاز. ترتیب کسب این توانایی‌های شاخص در هر توموری متفاوت است. حوادثی که منجر به کسب این توانایی‌ها می‌شوند بسیار متنوع هستند. اما در کل، سرطان‌ها ناشی از جهش‌های انکوژن و آغاز فعالیت در آنها و جهش در ژن سرکوب‌کننده تومور و از

ایمونوهیستوکمیکال

تشخیص سرطان ریه براساس خصوصیات ظاهری و سلولی مرتبط با یافته‌های بالینی و رادیولوژی در اکثر موارد است. ایمونوهیستوکمیکال ممکن است تمایزهای نورواندوکراین در یک تومور را شناسایی کند که این مارکرها نظیر انولاز اختصاصی نورون (NSE)، CD56 یا مولکول اتصال سلول عصبی^۱ (NCAM)، سیپاتوفیزین^۲، کروموگرانین^۳ و Leu7 می‌باشند (جدول ۱-۸۹). ایمنی - بافت‌شناسی - شیمی در تمایز آدنوکارسینوم اولیه از متاستاز سودمند است. فاکتور نسخه‌نویسی تیروئیدی^۴ (TTF-1) که در تومورها با منشأ تیروئید و ریه شناسایی شده‌اند، در بیش از ۷۰٪ آدنوکارسینوم‌های ریوی مثبت است و نشان‌دهنده سرطان اولیه ریه است در صورتی که منشأ تیروئیدی رد گردد. TTF1 منفی، احتمال سرطان اولیه ریه را رد نمی‌کند. TTF-1 در

1. neural cell adhesion molecule
2. synaptophysin
3. chromogranin
4. Thyroid transcription factor 1
5. calretinin
6. Wilms' tumor gene 1
7. Hanahan and Weinberg

جدول ۲-۱۰۷ نتایج کارآزمایی غربالگری ملی ریه

خطر نسبی (CI) (٪۹۵)	میزان وقایع در هر ۱۰۰,۰۰۰ فرد -		تعداد وقایع			
	سال		LDCT		CXR	
	P	RR	(n=۲۶,۷۷۲)		(n=۲۶,۷۷۲)	
۰/۰۰۴	۰/۸	۳۰۹	۲۴۷	۴۴۳	۳۵۶	مرگومیر
(۰/۷۳-۰/۹۳)						سرطان ریه
۰/۰۲	۰/۹۳	۱۳۹۵	۱۳۰۳	۲۰۰۰	۱۸۷۷	مرگومیر در اثر
(۰/۸۶-۰/۹۹)						هر موارد
۰/۵۱	۰/۹۹	۱۰۸۶	۱۰۵۶	۱۵۵۷	۱۵۲۱	مرگومیری که
(۰/۹۵-۱/۰۲)						به دلیل
						سرطان ریه
						نباشد

اختصارات: CI، فاصله اطمینان؛ CXR، عکس قفسه سینه؛ LDCT، توموگرافی کامپیوتری دوز کم؛ RR، میزان نسبی.

سلول‌های سرطان ریه حاوی اختلالات متعدد کروموزومی هستند که شامل جهش، تقویت ژن^۱، ورود یک قطعه^۲، حذف و جابه‌جایی^۳ است. یکی از اولین گروه‌های انکوژن خانواده MYC است که فاکتور نسخه‌برداری است (MYC، MYCN، MYCL). MYC اکثراً توسط تقویت ژن یا اختلال در تنظیم نسخه‌برداری فعال شده و در هر ۲ سرطان SCLC و NSCLC دیده می‌شود. در حال حاضر، داروی اختصاصی MYC وجود ندارد.

در میان انواع سرطان‌ها از نظر بافت‌شناسی، آدنوکارسینوم بیش از همه از نظر به دست‌آوردن و از دست‌دادن ژنوم و جهش‌های سوماتیک طبقه‌بندی شده است (شکل ۲-۱۰۷). با وجود شناسایی انواع مختلف تغییرات، طبقه اصلی شامل «جهش‌های راننده»^۴ است که جهش‌هایی است که در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های سیگنالی به وجود می‌آید که در صورت اختلال، آغاز و حفظ سلول‌های توموری را هدایت می‌کنند. مسئله مهم این است که جهش‌های راننده به عنوان تاندون آشیل برای تومورها عمل می‌کند در صورتی که محصولات تولیدی این ژن‌ها به درستی هدف قرار گیرند. به عنوان مثال، تعدادی از موتاسیون‌ها درگیرکننده گیرنده‌های فاکتور رشد اپی‌درمی (EGFR) هستند که به خانواده پروتئین‌های ERBB

دست‌رفتن فعالیت آن است. ترتیب عواملی که منجر به ایجاد بیماری می‌شوند در انواع هیستوپاتولوژی تومورها متفاوت است.

سلول ایجادکننده سرطان ریه به طور دقیق معلوم نیست و این که آیا یک سلول منجر به تمام انواع بافتی سرطان ریه می‌گردد نامعلوم است. با این وجود، حداقل در مورد آدنوکارسینوم ریه، سلول‌های اپی‌تلیالی نوع II (یا سلول‌های اپی‌تلیالی آلوئول) توانایی ایجاد تومور را دارند. در مورد SCLC سلول‌ها با منشأ نورواندوکراین به عنوان پیش‌ساز شناسایی شده‌اند.

در مورد سرطان‌ها در کل، یک نظریه وجود دارد که بخش کوچکی از سلول‌های داخل تومور (نظیر "سلول‌های بنیادی") مسئول رفتار و بدخیمی یک تومور است. به عنوان بخشی از این نظر، توده وسیع سلول‌ها در سرطان از این سلول بنیادی "مبدأ (off spring)" می‌گیرند. در حالتی که این زیرشاخه از نظر کلونی به سلول بنیادی مرتبط است، اکثر سلول‌ها به تنهایی نمی‌توانند فتوتیپ کامل بدخیمی را مجدداً ایجاد کنند. این نظریه در مورد سلول بنیادی ممکن است علت شکست درمان‌های دارویی را حتی با وجود پاسخ کامل بالینی توجیه کند. بیماری مجدداً رخ می‌دهد زیرا درمان جزئی از تومور که سلول بنیادی است را حذف نکرده است و ممکن است این سلول به شیمی‌درمانی مقاوم باشد. سلول‌های بنیادی سرطان ریه در انسان باید شناسایی گردد.

1. amplification

2. insertion

3. translocation

4. driver mutations

جدول ۳-۱۰۷ فواید و مضرات غربالگری LDCT برای سرطان ریه بر پایه اطلاعات NLST.

CXR	LDCT
فواید: CT اسکن در مقایسه با CXR چگونه کمک می‌کند؟	
۱۷ در ۱۰۰۰	۴ در ۱۰۰۰ کمتر از سرطان ریه می‌میرند
۷۵ در ۱۰۰۰	۵ در ۱۰۰۰ کمتر از سرطان ریه می‌میرند
مضرات: مشکلاتی که CT اسکن در مقایسه با CXR ایجاد می‌کند؟	
۱۴۲ در ۱۰۰۰	۲۲۳ در ۱۰۰۰ حداقل یک هشدار غلط دارند
۷ در ۱۰۰۰	۱۸ در ۱۰۰۰ یک هشدار غلط منجر به یک عمل تهاجمی دارند
۱ در ۱۰۰۰	۲ در ۱۰۰۰ عارضه‌ای بزرگ از یک عمل تهاجمی دارند

اختصارات: CXR، عکس قفسه سینه، LDCT، توموگرافی کامپیوتری با دوز کم؛ NSLT، کارآزمایی ملی غربالگری ریه.

شناسایی شده‌اند: تقویت $FGFR_1$ جهش‌های DDR_2 ، و جهش‌های $PIK3CA$ / کاهش PTEN (جدول ۱-۱۰۷). در مجموع این نقایص بالقوه «عملکردی» در نزدیک به ۵۰٪ کارسینوماهای سنگفرشی رخ می‌دهد.

تعداد زیادی از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور (انکوژن‌های مغلوب) شناسایی شده‌اند که در پاتوژنز سرطان ریه غیرفعال شده‌اند. انواعی از این ژن‌ها شامل $RB1$ ، $TP53$ ، $FHIT$ و $LKB1(STK11)$ ، $CDKN2A/B$ ، RAS ، $RAF1A$ می‌باشند. تقریباً ۹۰٪ SCLC حاصل جهش در $TP53$ و $RB1$ هستند. تعدادی از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور در کروموزوم ۳P تقریباً در تمام انواع سرطان‌های ریه وجود دارند. از دست رفتن آلل در این ناحیه در مراحل اولیه پاتوژنز سرطان ریه حتی در سلول‌های اپی‌تلیومی سالم از نظر بافت‌شناسی، ناشی از تخریب با دود سیگار دیده می‌شود.

شناسایی اولیه و غربالگری

نتیجه بالینی سرطان ریه مرتبط با مرحله تشخیص است. با توجه به این نکته، تشخیص زودرس تومور پنهان می‌تواند منجر به بهبود زندگی گردد. شناسایی اولیه شامل تست‌های غربالگری، مراقبت، تشخیص و درمان زودرس است. غربالگری به معنای استفاده از تست‌های ساده در جمعیت سالم است به منظور تعیین افرادی که حامل بیماری بدون علامت هستند. جهت موفقیت یک برنامه غربالگری باید بار ناشی از بیماری در جامعه بالا باشد، درمان مؤثر وجود داشته

(HER) تعلق دارند (در این خانواده $EGFR(ERBB1)$ ، $Her2/neu(ERBB2)$ ، $HER3(ERBB3)$ و $HER4(ERBB4)$ وجود دارد). این ژن‌ها کدکننده گیرنده‌های سطح سلول است که بخش خارج سلول متصل‌شونده به لیگاند، ساختار داخل غشایی و گروه داخل سلولی تیروزین کیناز (TK) دارد. اتصال لیگاند به گیرنده منجر به فعال شدن رسپتور و دایمریزه شدن آن و فسفوریلاسیون خود TK می‌گردد که آشاری از وقایع داخل سلولی را به دنبال دارد که منجر به تکثیر سلول‌ها، آنژیوژنز، متاستاز و کاهش در آپوپتوز می‌گردد. آدنوکارسینوم ریه ممکن است هنگامی که تومور $EGFR$ جهش یافته را بیان می‌کند، به وجود آید. تومورهای یکسان حساسیت بالایی به مولکول‌های کوچک مهارکننده تیروزین کیناز (TKIs) $EGFR$ دارند. مثال‌های تکمیلی در مورد جهش‌های راننده در آدنوکارسینوم ریه شامل، $KRAS$ GTPase، کیناز سرین ترئونین $BRAF$ ، لپید کیناز $PIK3CA$ است. اخیراً، زیرگروه‌های بیش تری از آدنوکارسینومای ریه شناسایی شده است که به صورت بازآرایی خاص کروموزومی تعریف شده است و منجر به فعال شدن جانبی $TKS-ALK$ ، ROS_1 ، و RET می‌شود. قابل توجه آن‌که، اکثر جهش‌های پیش‌ران در سرطان ریه متقابلاً انحصاری هستند، که نشان‌دهنده آن است که وجود یکی از این جهش‌ها برای ایجاد فرایند تومورژنز کفایت می‌کند. همچنین جهش‌های پیش‌ران معمولاً در آدنوکارسینوماها یافت می‌شوند، سه هدف مولکولی بالقوه اخیراً در کارسینوماهای سلول سنگفرشی ریه

جدول ۵-۱۰۷ یافته های بالینی مطرح کننده

علامه یافت شده در	● سرشتی: کاهش وزن < ۱۰lb
شرح حال	● عضلانی: درد ناحیه ای عضله
	● نورولوژیک: سردرد، سنکوپ، تشنج، ضعف اندام ها، تغییر در وضعیت متال
نشانه های یافت شده	● لنفادنوپاتی < ۱cm
در معاینه	● کلفتی صدا، انسداد وناکاوای فوقانی
	● حساسیت استخوانی
	● بزرگی کبد (< ۱۳cm)
	● نشانه های نورولوژی ناحیه ای، ادم پاییل
	● توده بافت نرم
تست های معمول	● هماتوکریت > ۴۰٪ در مردان
آزمایشگاهی	● > ۲۵٪ زنان
	● ALKP افزایش یافته و GGT، SGOT و سطح کلسیم افزایش یافته

GTT: گاما - گلو تامیل ترانسفراز

SGOT: ترانس آمیناز گلو تامیک - اگزالواسیتیک سرم

گزارشات اولیه ی آن ها است. ابتدا در سال ۱۹۹۳، شرکت کنندگان در کارآزمایی غربالگری سرطان ریه PLCO، برای ۴ سال غربالگری با CXR به صورت سالیانه دریافت کردند، در حالی که شرکت کنندگان در گروه مراقبت معمول هیچ مداخله ای غیر از مراقبت پزشکی عرف دریافت نکردند. پیگیری تشخیصی در نتایج غربالگری مثبت توسط شرکت کنندگان و پزشکان آن ها مشخص می گردید. کارآزمایی PLCO در مطالعات غربالگری قبلی سرطان ریه در زمان و افرادی که هیچ وقت سیگاری نبوده اند متفاوت بود این مطالعه برای تعیین کاهش ۱۰٪ در مرگومیر سرطان ریه در گروه مداخله، طراحی شد. مجموع ۱۵۴،۹۰۱ نفر بین سنین ۵۵ تا ۷۴ سال در این ۱۰٪ در مرگومیر سرطان ریه در گروه مداخله، طراحی شد. مجموع ۱۵۴،۹۰۱ نفر بین سنین ۵۵ تا ۷۴ سال در این برنامه ثبت نام شدند (۷۷،۴۴۵ نفر به عنوان غربالگری با CXR سالیانه؛ ۷۷،۴۵۶ نفر به عنوان مراقبت معمول). مشخصات دموگرافیک و توموری شرکت کنندگان در

جدول ۴-۱۰۷ علائم و نشانه های اولیه در سرطان ریه

علائم و نشانه ها	میزان رخداد
سرفه	۷۵-۸٪
کاهش وزن	۶۸-۰٪
تنگی نفس	۶۰-۳٪
درد قفسه سینه	۴۹-۲۰٪
هموپیژی	۳۵-۶٪
درد استخوان	۲۵-۶٪
چماقی شدن	۲۰-۰٪
تب	۲۰-۰٪
ضعف	۱۰-۰٪
انسداد وناکاوای فوقانی	۴-۰٪
دیس فازی	۲-۰٪
خس خس و استریذور	۲-۰٪

باشد تا میزان مرگ و میر را کاهش دهد و تست های انجام شده در دسترس، اقتصادی و با حساسیت و ویژگی بالا باشد. با هر روش غربالگری، تأثیر سوء گرای هدايت - زمان (تعیین تشخیص زودتر سرطان بدون تأثیر بر طول عمر) و سوء گرای طول زمان (تعیین سرطان های نامعلوم در غربالگری کشف شده اما ممکن است اثری بر طول عمر نداشته باشد، در حالی که تومورهای مهاجم احتمالاً زودتر علائم ایجاد کرده اما احتمال شناسایی آنها کمتر است) و تشخیص بیشتر از واقعیت (یعنی تشخیص سرطان ها با رشد بسیار آهسته که احتمالاً منجر به مرگ بیمار نخواهند شد) را باید مدنظر داشت (فصل ۱۰۰).

به دلیل میزان زیاد بیماران سرطان ریه که با بیماری پیشرفته ای که خارج از محدوده ی قابل جداسازی با جراحی است، تظاهر می کنند، تردید در مورد ارزش غربالگری در این شرایط قابل درک است. به علاوه مطالعات اتفاقی کنترل شده از سال ۱۹۶۰ تا ۱۹۸۰ نشان دهنده تأثیری بر میزان مرگ اختصاصی سرطان ریه با استفاده از روش غربالگری رادیوگرافی ریه با یا بدون سلول شناسی خلط در افراد با ریسک بالا (سن ≤ 45 سال یا سابقه کشیدن سیگار) نبوده است. این مطالعات به علت نحوه طراحی، آنالیز آماری و روش های تصویربرداری قدیمی مورد انتقاد بوده اند. نتیجه ی کارآزمایی غربالگری اخیر انجام شده در سرطان های پروستات، ریه، کولورکتال و تخمدان (PLCO) در راستای

دو گروه به خوبی موازنه شد. در طول ۱۳ سال پیگیری میزان بروز تجمعی سرطان ریه (۲۰/۱ در مقابل ۱۹/۲ در هر ۱۰,۰۰۰ شخص - سال؛ به میزان نسبی^۱ [RR]، ۱/۰۵، ۹۵٪ فاصله اطمینان [CI]، ۱/۱۲ - ۰/۹۸) و مرگومیر سرطان ریه (n=۱۲۱۳ در مقابل n=۱۲۳۰) بین دو گروه همانند بود. درجه و بافت‌شناسی سرطان‌های تشخیص داده شده در دو گروه نیز مشابه بود. این اطلاعات نظریات قبلی بر علیه غربالگری با CXR در سرطان ریه را تأیید می‌کند.

در مقابل CXR، توموگرافی کامپیوتری اسپیرال قفسه سینه به صورت برش - نازک، بدون حاجب، با دوز کم (LDCT) به عنوان ابزاری مفید برای غربالگری سرطان ریه پدیدار شده است. مطالعات غیر تصادفی انجام شده در دهه ۱۹۹۰ نشان داد که LDCT بیش تر CXR استاندارد ندول‌های و سرطان‌های ریه را در جمعیت منتخب با خطر بالا (به عنوان مثال سن ≤ 60 سال و سابقه‌ی مصرف سیگار ≤ 10 بسته - سال) نشان می‌دهد. قابل توجه آن‌که، تا ۸۵٪ سرطان‌های ریه که در این کارآزمایی‌ها تشخیص داده می‌شوند در مرحله‌ی I بیماری طبقه‌بندی می‌شوند و بنابراین با جداسازی جراحی بالقوه قابل درمان هستند.

این اطلاعات، انجمن ملی سرطان^۲ (NCI) را بر آن داشت تا کارآزمایی غربالگری ملی ریه^۳ (NLST) را آغاز کند، این کارآزمایی یک مطالعه تصادفی شده است که برای تعیین این نکته طراحی شده است که آیا غربالگری LDCT می‌تواند میزان مرگومیر ناشی از سرطان ریه را در جمعیت با خطر بالا در مقایسه با CXR خلفی قدامی استاندارد کاهش دهد. بیماران پرخطر افراد بین سنین ۵۵ تا ۷۴ هستند، با سابقه استعمال سیگار ≤ 30 بسته - سال؛ سیگاری‌های سابق باید در ۱۵ سال گذشته سیگار را ترک کرده باشند. مواردی که از کارآزمایی کنار گذاشته می‌شوند شامل افرادی است با تشخیص قبلی سرطان ریه، سابقه هموپتزی، کاهش وزن توجیه نشده < 10 lb در سال قبل از ارزیابی، یا CT قفسه سینه در عرض ۱۸ ماه از ثبت نام. مجموع ۵۳,۴۵۴ نفر ثبت نام شدند و به صورت تصادفی در غربالگری سالانه برای سه سال شرکت داده شدند (غربالگری LDCT، n=۲۶,۷۲۲؛ غربالگری با CXR، n=۲۶,۷۳۲). هر ندول غیرکلسیفیه با اندازه‌ی ≤ 4 mm در هر قطری، که در تصاویر LDCT یا CXR با هر ندول یا توده غیرکلسیفیه به عنوان «مثبت» طبقه‌بندی می‌گردید. رادیولوژیست‌های

شرکت‌کننده این اختیار را داشتند که نتیجه‌ی نهایی غربالگری را در صورتی که ندول غیرکلسیفیه در هر سه ارزیابی غربالگری ثابت بود، مثبت نخوانند. در کل ۳۹/۱٪ از شرکت‌کنندگان در گروه LDCT و ۱۶٪ در گروه CXR حداقل یک نتیجه‌ی مثبت غربالگری داشتند. از کسانی که به عنوان مثبت غربال شدند میزان مثبت کاذب در گروه LDCT ۹۴/۴٪ و در گروه CXR ۹۴/۵٪ بود. این نتایج در هر سه دوره مشابه بود. در گروه LDCT ۱۰۶۰ سرطان در مقایسه با ۹۴۱ سرطان در گروه CXR شناسایی شد (۶۴۵ در مقابل ۵۷۲ در ۱۰۰,۰۰۰ فرد - سال؛ RR: ۱/۱۳، CI: ۱/۰۳ تا ۱/۲۳). سرطان‌های ابتدای مرحله IA که در گروه LDCT شناسایی شدند نزدیک به دو برابر گروه CXR بود (۴۰٪ در مقابل ۲۱٪). میزان کلی مرگ ناشی از سرطان ریه به ترتیب در گروه‌های LDCT و CXR بود (۴۰٪ در مقابل ۲۱٪). میزان کلی مرگ ناشی از از سرطان ریه به ترتیب در گروه‌های LDCT و CXR به ترتیب، ۳۰۹,۲۴۷ مرگ به ازای ۱۰۰,۰۰۰ شرکت‌کننده بود، که نشان‌دهنده‌ی ۲۰٪ کاهش در مرگومیر سرطان ریه در جمعیت غربال شده با LDCT است (۹۵٪ CI، ۶/۸ تا ۲۶/۷٪؛ P=۰/۰۰۴). در مقایسه با گروه CXR، میزان مرگ در گروه LDCT از هر نوع به مقدار ۶/۷٪ کاهش یافت (۹۵٪ CI، ۱/۲ تا ۱۳/۶٪؛ P=۰/۰۲) (جدول ۲-۱۰۷). تعدادی که لازم است غربالگری شود^۴ (NNTS) تا از یک مورد مرگ ناشی از سرطان ریه جلوگیری شود ۳۲۰ محاسبه شده است.

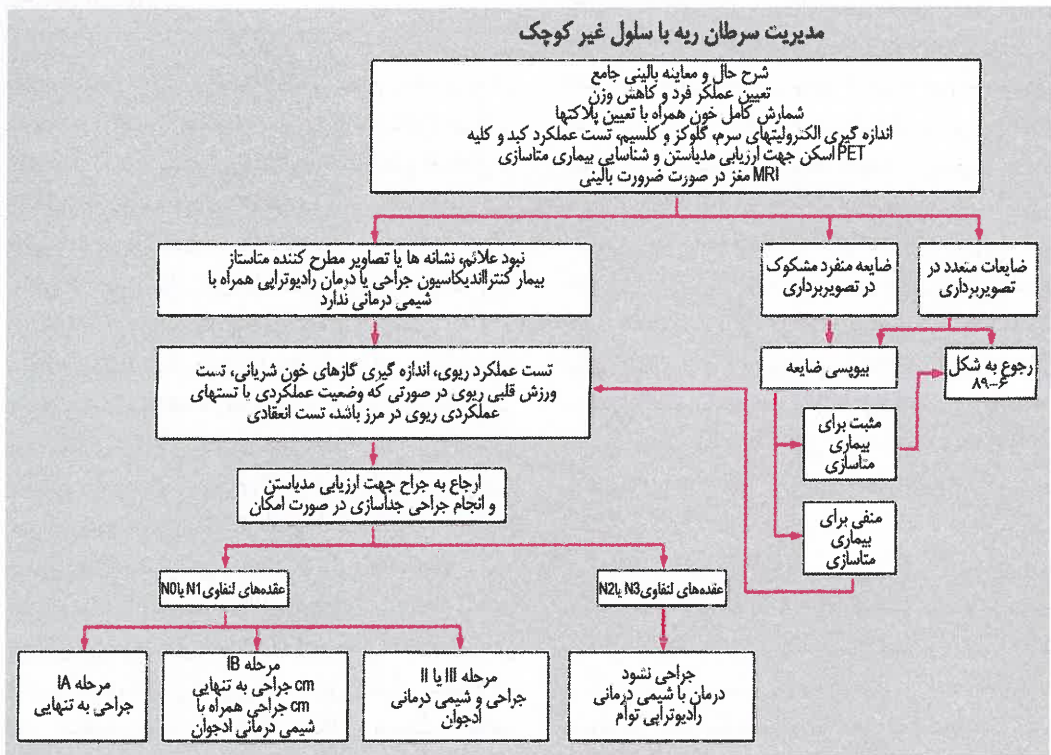
غربالگری LDCT برای سرطان ریه با خطرات شناخته شده‌ای همراه است شامل میزان بالای نتایج مثبت کاذب، نتایج منفی کاذب، قابلیت تست‌های پیگیری غیر ضروری، در معرض اشعه قرار گرفتن، تشخیص خارج از اندازه (overdiagnosis)، تغییر در اضطراب و کیفیت زندگی، و هزینه‌های مالی قابل توجه. به مراتب بزرگ‌ترین چالش مقابل استفاده از غربالگری CT میزان بالای مثبت کاذب است. مثبت‌های کاذب می‌توانند تأثیر زیادی بر بیماران داشته باشند به صورت هزینه و خطر ارزیابی غیر ضروری بیش تر و استرس روحی. مدیریت این بیماران معمولاً شامل CT اسکن‌های سریال در طول زمان است جهت بررسی این‌که آیا ندول‌ها رشد می‌کنند، تلاش در جهت اسپیراسیون

1. rate ratio

2. National Cancer Institute

3. National Lung Screeing Trial

4. Number needed to screen



شکل ۳-۱۰۷ الگوریتم مدیریت سرطان ریه با سلول غیرکوچک. MRI، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی؛ PET، توموگرافی تابش پوزیترون.

داوطلبان در حال گسترش است. زمانی که در مورد گزینه‌ی غربالگری LDCT بحث می‌کنیم، استفاده از خطرات قطعی به جای خطرات نسبی کمک‌کننده است زیرا مطالعات نشان داده که اجتماع واژه‌های قطعی را بهتر از تصویر خطر نسبی پردازش می‌کند. یک راهنمای مفید توسط NCI ارائه شده که به بیماران و پزشکان در ارزیابی فواید و مضرات غربالگری LDCT کمک می‌کند (جدول ۳-۱۰۷). در نهایت، هرچند تأثیر منفی کم غربالگری روی رفتار سیگارکشیدن (میزان ترک کمتر یا میزان بالاتر بازگشت) می‌تواند به راحتی نتایج به دست آمده در جمعیت را خنثی نماید. خوشبختانه تا حال چنین تأثیری گزارش نشده است. با این حال، قطع سیگار باید بخش لازم‌الاجرای هر برنامه‌ی غربالگری باشد.

سوزنی (fine-needle)، یا جداسازی جراحی. به ازای هر اسکن ۳۰۰ دلار (تخمین ارزش توسط NCI) هزینه می‌شود، لذا مخارج اولیه LDCT به تنهایی بیلیون‌ها دلار سالانه است، هزینه‌هایی که زمانی بیش تر می‌شود که در جریان مسیرهای مختلف ارزیابی نتایج مثبت فرد ممکن است به وی تحمیل شود. تحلیل قانونی فواید مالی NLST که باید این نگرانی دشوار را حل نماید، به زودی انتظار می‌رود. علی‌رغم اخطار فوق‌الذکر، غربالگری افرادی که ملاک‌های NLST را برای خطر سرطان ریه دارند (یا در برخی موارد، فرم‌های اصلاح شده این ملاک‌ها) به نظر می‌رسد قانونی بوده و مراقبت و پیگیری جامع و هماهنگ گروهی مشابه آنچه برای شرکت‌کنندگان NLST فراهم می‌شود، مهیا است. الگوریتم‌هایی جهت بهبود انتخاب

تظاهرات بالینی

بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سرطان ریه، در زمان تشخیص در مراحل پیشرفته موضعی یا متاستاتیک بیماری هستند. اکثر بیماران با علائم، نشانه‌ها و اختلالات آزمایش‌ها مراجعه می‌کند که مرتبط با ضایعه اولیه، رشد تومور در محل، تهاجم یا انسداد ساختارهای مجاور، رشد در نواحی دوردست متاستازی، یا سندرم پارانئوپلاستیک است (جدول ۴-۱۰۷ و ۵-۱۰۷). بیمار پروتایپ کانسر ریه فرد سیگاری یا قبلاً سیگاری زن یا مردی است که معمولاً در دهه ۷ زندگی است. سابقه سرفه مزمن یا بدون هموپتیژی در فرد سیگاری یا قبلاً سیگاری مبتلا به COPD و سن ۴۰ سال یا بیشتر نیازمند جست و جوی کامل جهت یافتن سرطان ریه حتی در صورت وجود CXR طبیعی است. پنومونی مداوم بدون علائم سرشتی و عدم پاسخ به مصرف مکرر آنتی‌بیوتیک‌ها نیازمند به ارزیابی علت زمینه‌ای است. سرطان ریه در افرادی که تا به حال سیگار نکشیده‌اند، در زنان و آسیای شرقی شایع‌تر است. این بیماران معمولاً در زمان تشخیص جوان‌تر از افراد سیگاری هستند. تظاهرات بالینی سرطان ریه در افرادی که تا به حال سیگار نکشیده‌اند مشابه افراد سیگاری یا قبلاً سیگاری است.

بیماران با رشد مرکزی یا داخل برونش تومور اولیه، معمولاً با سرفه، هموپتیژی، خس‌خس، استریدور، تنگی نفس، یا پنومونیت بعد از انسداد مراجعه می‌کنند. رشد محیطی تومور اولیه ممکن است درد به علت درگیری پلور یا جدار قفسه سینه، تنگی نفس بر پایه الگوی تحدیدی و علائم آبسه ریه به علت ایجاد حفره توسط تومور، را ایجاد کند. گسترش موضعی تومور در توراکس (رشد آلوده کننده یا مناستاز به عقده‌های لنفاوی منطقه) ممکن است منجر به انسداد نای، فشار بر مری و دیس‌فازی، فلج شدن عصب راجعه حنجره و ایجاد کلفتی صدا، فلج عصب فرنیک و بالا آمدن یک نیمه‌دایفا راگم و تنگی نفس و فلج عصب سمپاتیک در سندرم هورنر (انافتالموس^۱، پتوز، میوز، عدم وجود تعریق^۲) گردد. افیوژن پلورال بدخیم می‌تواند منجر به درد و تنگی نفس یا سرفه گردد. سندرم پان‌کوست^۳ (یا تومور شیار فوقانی) به دنبال گسترش موضعی و رشد تومور در قله ریه با درگیری اعصاب هشتم گردنی و اول و دوم توراکس رخ داده و درد شانه که به ناحیه اولنار در بازو تیر می‌کشد و معمولاً

تخریب دنده اول و دوم در رادیولوژی وجود دارد. معمولاً سندرم هورنر و پان‌کوست همراه هم وجود دارند. سایر مشکلات ناشی از گسترش موضعی تومور شامل سندرم انسداد ورید اجوف فوقانی^۴ در اثر انسداد عروقی، گسترش به قلب و اطراف آن و به دنبال آن ایجاد تامپوناد، آریتمی و نارسایی قلبی، انسداد لنفاوی و به دنبال آن افیوژن پلور، گسترش لنفاوی در ریه‌ها به همراه هیپوکسمی و دیس‌پنه است. علاوه بر این، سرطان ریه می‌تواند در داخل برونش گسترش یابد و باعث رشد تومور در سطح چند آلئول و اختلال در تبادل گاز از ریه‌ها و هیپوکسمی و تنگی نفس گردد. علائم سرشتی ممکن است شامل آنورکسی، کاهش وزن، ضعف، تب، تعریق شبانه باشد. بدون توجه به مدت علائم، این پارامترها در افتراق SCLC و NSCLC و حتی نتوپلاسم‌های متاستازی به ریه شکست خورده‌اند.

متاستاز خارج توراکس در اتوپسی < ۵۰٪ بیماران مبتلا به کارسینوم سگفرشی، ۸۰٪ بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم و سرطان سلول بزرگ و < ۹۵٪ بیماران مبتلا به SCLC یافت می‌گردد. حدود ۱۰٪ بیماران با علائم ناشی از متاستاز دوردست مراجعه می‌کنند. متاستازهای سرطان ریه ممکن است در هر ارگان رخ دهد و محل متاستاز تعیین کننده سایر علائم است. بیماران مبتلا به متاستازهای مغز ممکن است با سردرد، تهوع، استفراغ یا نقایص عصبی مراجعه کنند. در بیماران با متاستاز استخوانی ممکن است درد، شکستگی یا تولوژیک یا فشار به طناب نخاعی وجود داشته باشد. فشار به طناب نخاعی ممکن است در اثر متاستاز اپی‌دورال رخ دهد. افراد با تهاجم به مغز استخوان ممکن است با سیتوپنی یا لکواریتروبلاستوز مراجعه کنند. در متاستاز به کبد ممکن است بزرگی کبد، درد در ربع فوقانی راست شکم، آنورکسی و کاهش وزن وجود داشته باشد. اختلال در عملکرد کبد یا انسداد صفراوی نادر است. متاستاز به آدرنال شایع است اما به ندرت منجر به درد، بی‌کفایتی آدرنال می‌گردد مگر بزرگ باشد.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک در بیماران مبتلا به سرطان ریه به ویژه نوع SCLC شایع است و ممکن است اولین علامت بیماری یا عود آن باشد. علاوه بر این، سندرم پارانئوپلاستیک ممکن است متاستاز را تقلید کند و در صورت عدم شناسایی، باعث درمان حمایتی نادرست به جای درمان

1. enophthalmos

2. anhidrosis

3. pancoast syndrome

4. superior vena cava syndrome

هیپوکالمی می‌گردد که بیش از تغییر در وضعیت بدن (مشابه آنچه در کوشینگ ناشی از آدنوم هیپوفیز رخ می‌دهد) است. درمان با داروهای استاندارد، نظیر متیپراپون^۲ و کتوکونازول به علت سطح بسیار بالای کورتیزول بی‌تأثیر است. بهترین روش درمان سندرم کوشینگ، درمان تومور زمینه‌ای SCLC است. آدرنالکتومی دوطرفه ممکن است در موارد شدید در نظر گرفته شود.

سندرم‌های اسکلتی - بافت همبند شامل چماقی شدن در ۳۰٪ موارد (معمولاً در NSCLC) و استئوآرتروپاتی اولیه هیپر تروفیک در ۱۰-۱٪ موارد (معمولاً آدنوکارسینوم) رخ می‌دهد. بیماران ممکن است دچار پری‌اوستیت گردند که خود باعث ایجاد درد، حساسیت در لمس، تورم در استخوان درگیر و اسکن استخوانی مثبت می‌شود. سندرم‌های میوپاتی - عصبی در ۱٪ بیماران دیده شده اما بسیار شدید است و شامل سندرم میاستنی ایتون - لمبرت^۳ و کوری شبکیه در SCLC می‌باشد، در حالی که نوروپاتی محیطی، دژنره شدن تحت حاد مخچه، دژنره کورتیکال و پلی‌میوزیت در تمام انواع سرطان ریه یافت می‌گردد. بسیاری از این موارد به علت پاسخ خودایمنی نظیر ایجاد آنتی‌بادی علیه کانال‌های کلسیمی ولتاژی در سندرم میاستنی ایتون - لمبرت رخ می‌دهد. بیماران مبتلا به این اختلال معمولاً با ضعف عضلات پروگزیمال، معمولاً در اندام‌های تحتانی، اختلال گهگاه در عملکرد اتونوم و به ندرت علائم اعصاب کرانیال و درگیری بولبار یا عضلات تنفسی مراجعه می‌کنند. کاهش رفلکس تاندون عمقی به طور معمول وجود دارد. در مقایسه با بیماران مبتلا به میاستنی گراویس، قدرت با تلاش مکرر افزایش می‌یابد. برخی بیماران که به شیمی‌درمانی پاسخ داده‌اند، بهبود در اختلالات عصبی پیدا می‌کنند به همین دلیل، شیمی‌درمانی اولین درمان انتخابی است. انسفالومیلیت پارانتیوپلاستیک و نوروپاتی حسی، دژنراسیون مخ، انسفالیت لیمبیک، انسفالیت ساقه مغز در SCLC رخ داده و مرتبط با آنتی‌بادی‌های گوناگون ضد نورونی نظیر anti-Hu و anti-CRMP5 و ANNA-3 می‌باشد. دژنراسیون پارانتیوپلاستیک مخ ممکن است مرتبط با anti-Yo و anti-Hu یا آنتی‌بادی خودی علیه کانال کلسیم P/Q باشد. انعقاد، ترومبوز یا سایر تظاهرات هماتولوژیک، در

واقعی گردد. معمولاً سندرم پارانتیوپلاستیک با درمان تومور از بین می‌رود. در برخی موارد، پاتوفیزیولوژی این سندرم معلوم است. به ویژه هنگامی که هورمون‌ها با خاصیت بیولوژی توسط تومور ترشح گردد. با این وجود، در بسیاری موارد، پاتوفیزیولوژی نامعلوم است. علائم سیستمیک شامل آنورکسی، کاشکسی و کاهش وزن (مشاهده شده در ۳۰٪ بیماران)، تب، ضعف ایمنی، به دنبال سندرم‌های پارانتیوپلاستیک بدون اتیولوژی معلوم یا توضیح داده شده رخ می‌دهند. کاهش وزن بیش از ۱۰٪ وزن بدن نشانه پیش‌آگهی بد است. سندرم اندوکراین در ۱۲٪ بیماران دیده شده است. هیپرکلسمی به علت تولید اکتوپیک هورمون پاراتیروئید (PTH) یا شایع‌تر از آن پپتید مرتبط با PTH^۱، شایع‌ترین عارضه تهدیدکننده حیات در بدخیمی است که به صورت اولیه در کارسینوم سلول سنگفرشی ریه دیده می‌شود. علائم بالینی شامل تهوع، استفراغ، درد شکم، یبوست، پلی‌اوری، تشنگی و تغییر در وضعیت منتال است.

هیپوناترمی ممکن است به علت تولید غیرطبیعی هورمون آنتی‌دیوتریک (SIADH) یا پپتید ناتریوتیک دهلیزی (ANP) رخ دهد. SIADH طی ۱ تا ۴ هفته از شروع شیمی‌درمانی در اکثر موارد رخ می‌دهد. در این مدت، سطح سرمی سدیم با محدودیت مصرف مایعات بیشتر از ۱۲mEq/L حفظ می‌گردد. دمکلوسیکلین به عنوان داروی کمکی در صورت عدم کنترل هیپوناترمی با محدودیت مصرف مایعات به کار می‌رود. همچنین آنتاگونیست‌های گیرنده وازوپرسین همانند تولوپتان برای درمان SIADH استفاده شده است. هرچند محدودیت‌های چشمگیری در استفاده از تولوپتان وجود دارد شامل آسیب کبدی و اصلاح بسیار سریع هیپوناترمی که می‌تواند منجر به آسیب عصبی برگشت‌ناپذیر گردد. همچنین قیمت تولوپتان ممکن است بسیار گران باشد (تا ۳۰۰ دلار به ازای هر قرص در برخی نواحی). بیمار با ANP اکتوپیک ممکن است دچار هیپوناترمی وخیم‌تری گردد در صورتی که همزمان مصرف سدیم افزایش نیابد. در صورت عدم بهبود هیپوناترمی یا بدتر شدن آن طی ۳-۴ روز با وجود محدودیت در مصرف مایعات، باید سطح ANP جهت تعیین علت سندرم اندازه‌گیری شود.

ترشح اکتوپیک ACTH در SCLC و کارسینوئیدهای ریوی منجر به اختلال اضافی در الکترولیت‌ها به ویژه

1. PTH related peptide 2. metyrapone
3. myasthenic Eaton-Lambert syndrome

۸-۱٪ بیماران رخ داده و شامل ترومبوفلیت وریدی مهاجر (سندرم تروسو^۱)، اندوکاردیت غیرباکتریال ترومبوتیک (مارانتیک^۲) همراه با آمبولی شریانی، انعقاد گسترده داخل عروق همراه با خونریزی، آنمی، گرانولوسیتوز و لکواریتروبلاستوز است. بیماری ترومبوتیک که سرطان را عارضه‌دار می‌کند معمولاً نشانه پیش‌آگهی ضعیف است. تظاهرات جلدی نظیر درماتومیزیت و آکانتوزیس نیگریکانس غیرمعمول است (۱٪) و نیز تظاهرات کلیوی نیز غیرشایع است نظیر سندرم نفروتیک و گلومرولونفریت (۱٪≤).

تشخیص سرطان ریه

نمونه بافتی جهت تأیید تشخیص در تمامی بیماران مبتلا به سرطان ریه مشکوک ضروری است. در بیماران با بیماری مشکوک به متاستاز، یک بیوپسی از دورترین مکان بیماری برای تأیید بافتی ارجح است. با تأکید بیش‌تری که بر روی تست‌های مولکولی برای بیماران NSCLC وجود دارد، بیوپسی هسته‌ی مرکزی ترجیح داده می‌شود تا از میزان کافی بافت جهت ارزیابی اطمینان حاصل کرد. نمونه بافتی از طریق روش‌های حداقل تهاجمی نظیر بیوپسی داخل برونکیال یا برونکیال در حین برونکوسکوپی با فیبر نوری، آسپیراسیون با سوزن (FNA) با بیوپسی از پوست تحت هدایت روش‌های تصویربرداری یا بیوپسی تحت هدایت سونوگرافی داخل برونشی (EBUS)، می‌تواند به دست آید. با توجه به محل، نمونه عقده لنفاوی ممکن است به کمک بیوپسی تحت هدایت اولتراسوند داخل مری با اندوسکوپ (EUS)، EBUS یا بیوپسی کور به دست آید. در بیماران با بیماری قابل لمس مثل غده‌ی لنفاوی یا متاستاز پوستی، بیوپسی ممکن است انجام شود. در بیماران با شک به متاستاز، تشخیص با بیوپسی جلدی از توده بافت نرم تأیید می‌گردد یا نمونه از ضایعه استخوانی لیتیک، مغز استخوان، ضایعه پلور و کبد یا بلوک کافی سلولی توسط افیوژن بدخیم پلور به دست می‌آید. در صورت شک به وجود افیوژن بدخیم پلور، در صورتی که توراکوسنتز اولیه منفی باشد، تکرار توراکوسنتز توصیه می‌گردد. در حالی که اکثر افیوژن‌های پلور به علت بدخیمی است، به ویژه اگر افیوژن اگزودا یا خونی باشد، ممکن است پاراپنومونیک باشد. در غیاب بیماری

دوردست، باید به فکر روش‌های درمانی ممکن بود. تشخیص توسط بیوپسی به فاکتورهای متعدد بستگی دارد که شامل محل (در دسترس بودن)، تومور، سائز آن، نوع آن و بخش‌های تکنیکی در روش تشخیصی شامل تجربه برونکوسکوپیست و پاتولوژیست می‌باشد. در کل، ضایعات مرکزی نظیر کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم سلول کوچک یا ضایعات داخل برونش نظیر تومورهای کارسینوئید، بیشتر توسط مشاهده برونکوسکوپی تشخیص داده می‌شوند در حالی که ضایعات محیطی نظیر آدنوکارسینوم و کارسینوم سلول بزرگ توسط FNA ترانس توراسیک ارزیابی می‌گردد. دقت تشخیصی در SCLC در مقایسه با NSCLC در اکثر نمونه‌ها عالی است اما دقت در زیرگونه‌های NSCLC کمتر است.

نمونه‌های برونکوسکوپی شامل مسواک برونشی^۳، شست و شوی برونشی و لاواژ برونکوالوئولار، FNA داخل برونش^۴ و بیوپسی مرکزی (core) است. برای انجام صحیح تر طبقه‌بندی بافتی، آنالیز جهش، یا اهداف تحقیقاتی، تلاش قابل قبولی (به عنوان مثال بیوپسی سوزنی هسته‌ی مرکزی^۵) برای به دست آوردن نمونه‌ی بافتی بیش‌تر از آنچه که در نمونه‌گیری سیتولوژی معمول در FNA انجام می‌شود باید صورت گیرد. حساسیت کلی در استفاده توأم از چند روش برونکوسکوپی تقریباً ۸۰٪ است و توأم با بیوپسی بافتی، به ۸۵ تا ۹۰٪ افزایش می‌یابد. همانند نمونه‌های بیوپسی سوزنی مرکزی (core) ترانس برونکیال، نمونه‌های بیوپسی سوزنی ترانس توراسیک ترجیح داده می‌شود. حساسیت آن در مورد ضایعات بزرگتر و تومورهای محیطی بیشتر است. در کل، نمونه‌های سوزنی (core)، چه ترانس برونکیال، چه ترانس توراسیک، چه تحت هدایت اولتراسوند اندوسکوپی، بهتر از نمونه‌های دیگر است. این مسئله در ابتدا به علت درصد بالاتر سلول‌های توموری با درصد کمتر فاکتورهای تداخل‌کننده نظیر التهاب پوشاننده یا سلول‌های غیرنئوپلاستیک فعال است.

سیتولوژی خلط‌گران نیست و روش غیرتهاجمی است اما ارزش تشخیصی کمتری نسبت به سایر انواع نمونه‌ها دارد که علت آن حفظ ضعیف سلول‌ها و تنوع بیشتر در اخذ نمونه با کیفیت خوب است. میزان تشخیص در سیتولوژی خلط در

1. Trousseau's syndrome
2. marantic
3. bronchial brush
4. transbronchial FNA
5. core needle biopsy

در مرحله‌بندی NSCLC را در مقایسه با انطباق چشمی PET و CT یا انجام هر روش به تنهایی افزایش داده است. CT-PET دریافتن ضایعات پاتولوژی عقده‌های لنفاوی بزرگ مדיاستن و متاستاز خارج تورا کس، بهتر است. میزان برداشت استاندارد^۲ (SUV) بیش از ۲/۵ در PET به شدت برای بدخیمی مشکوک است. منفی کاذب ممکن است در دیابت، ضایعات > ۸mm، تومور با رشد آهسته (همانند تومورهای کارسینوئید یا آدنوکارسینوماهای خوب تمایز یافته) رخ دهد. مثبت کاذب ممکن است در عفونت یا بیماری گرانولوماتوز (همانند توبرکولوز) دیده شود. به همین دلیل، انجام PET به تنهایی جهت تشخیص سرطان ریه، درگیری مדיاستن، متاستاز نباید صورت گیرد. تأیید با نمونه بافتی ضروری است. برای متاستاز مغزی، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مفیدترین روش است و می‌تواند در برخی شرایط نظیر تومورهای شیار فوقانی جهت رد درگیری شبکه براکیال به کار رود اما در کل نقش اصلی را در مرحله‌بندی NSCLC ندارد.

در بیماران مبتلا به NSCLC، موارد اصلی کنتراندیکاسیون عمل جراحی درمانی شامل موارد زیر است: متاستاز خارج تورا کس، سندرم وریداجوف فوقانی، فلج طناب صوتی و در اکثر موارد عصب فرینیک، افیوژن بدخیم پلور، تامپوناد قلبی، تومور در ۲cm کارینا (قابل درمان در شیمی‌درمانی و رادیوتراپی توأم)، متاستاز به ریه سمت مقابل، متاستاز به عقده‌های لنفاوی بالای کلایک، متاستاز به عقده‌های لنفاوی سمت مقابل مדיاستن (قابل درمان با شیمی‌درمانی و رادیوتراپی توأم) و درگیری شریان ریوی اصلی. در شرایطی که تفاوت در درمان بسته به تشخیص وجود دارد، یافته‌های غیرطبیعی اسکن نیازمند تأیید بافتی بدخیمی است تا بیماران از جراحی درمان‌کننده محروم نگردند.

بهترین تعیین‌کننده متاستاز، شرح حال و معاینه فیزیکی کامل است. در صورتی که نشانه‌ها، علائم یا یافته‌های در زمان معاینه وجود بدخیمی را مطرح کند، تصاویر متوالی با شروع از مناسب‌ترین تصویر باید انجام شود. در صورتی که یافته‌های ارزیابی بالینی منفی باشد، مطالعات تصویربرداری بعد از CT-PET غیرضروری است و ارزیابی متاستاز تکمیل شده است. مسئله بحث‌برانگیز این

مورد تومورهای بزرگتر و ضایعات مرکزی نظیر کارسینوم سلول سنگفرشی و سلول کوچک حداکثر است. ویژگی سیتولوژی خلط به طور میانگین نزدیک ۱۰۰٪ است در حالی که حساسیت آن معمولاً کمتر از ۷۰٪ است. دقت سیتولوژی خلط با افزایش تعداد نمونه‌های ارزیابی شده افزایش می‌یابد. به همین دلیل، ارزیابی حداقل سه نمونه خلط توصیه می‌گردد.

مرحله‌بندی سرطان ریه

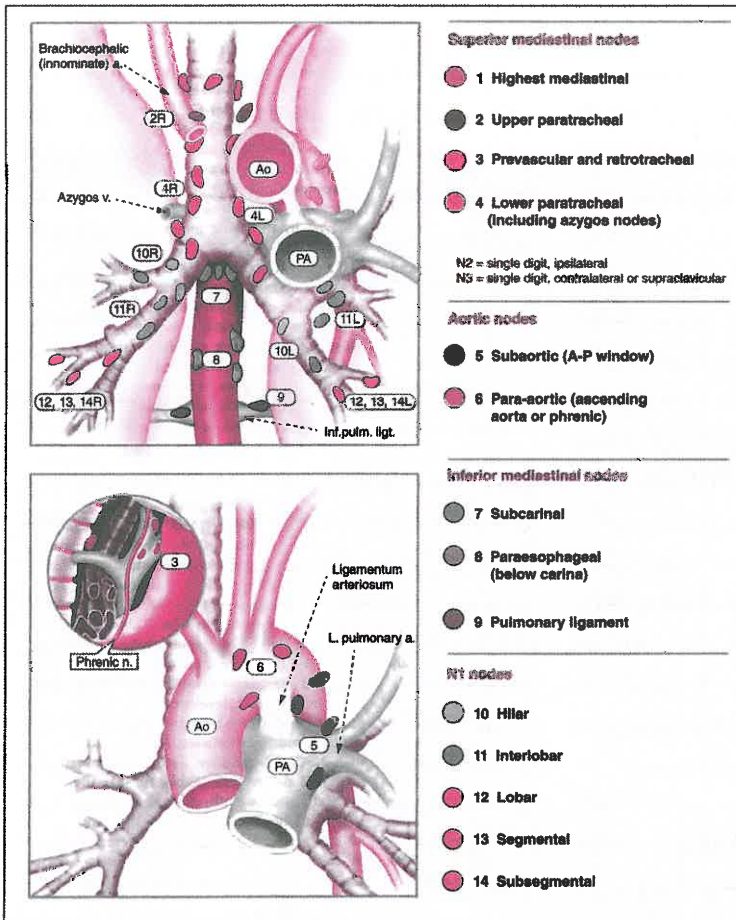
مرحله‌بندی سرطان ریه دو قسمت دارد: اولین قسمت، تعیین محل ضایعه و نواحی احتمالی متاستاز (مرحله‌بندی آناتومیک) و قسمت دوم، ارزیابی توانایی بیمار در تحمل درمان‌های متنوع ضد تومور (مرحله‌بندی فیزیولوژی) می‌باشد. تمام بیماران مبتلا به سرطان ریه باید شرح حال کامل و معاینه دقیق، همراه با ارزیابی تمام مشکلات پزشکی، تعیین وضعیت عملکردی و سابقه کاهش وزن را داشته باشند. مهم‌ترین و برجسته‌ترین خط جداکننده در مورد بیماران کاندید جراحی جهت خروج تومور از بیماران غیرقابل جراحی اما سود برنده از شیمی‌درمانی، درمان اشعه یا هر دو، وجود دارد. مرحله‌بندی با توجه به توانایی بیمار جهت تحمل جراحی در NSCLC قابل انجام است.

مرحله‌بندی آناتومیک بیماران مبتلا به سرطان ریه

مرحله‌بندی دقیق بیماران مبتلا به NSCLC جهت تعیین درمان خاص در انجام جراحی خارج‌کننده تومور یا عدم جراحی در مراحل پیشرفته ضروری است (شکل ۳-۱۰۷). تمام بیماران مبتلا به NSCLC باید تحت گرافی رادیولوژیک اولیه نظیر CT اسکن، توموگرافی پرتاب پورتیزون (PET) و ترجیحاً CT-PET قرار گیرند. PET اسکن جهت شناسایی محل بدخیمی براساس متابولیسم گلوکز در اندازه‌گیری برداشت فلورودئوکسی گلوکوز F18 (FDG) به کار می‌رود. سلول‌ها با سرعت تقسیم بالا، در تومورهای ریه، ^{18}F -FDG را برداشت کرده و «منطقه گرم»^۱ دیده می‌شود. PET بیشترین استفاده را در مرحله‌بندی و شناسایی متاستازهای سرطان ریه و یافتن ندول‌ها < ۱۵mm داشته است. ترکیب PET FDG - CT ^{18}F دقت

1. hot spot

2. standardized uptake value



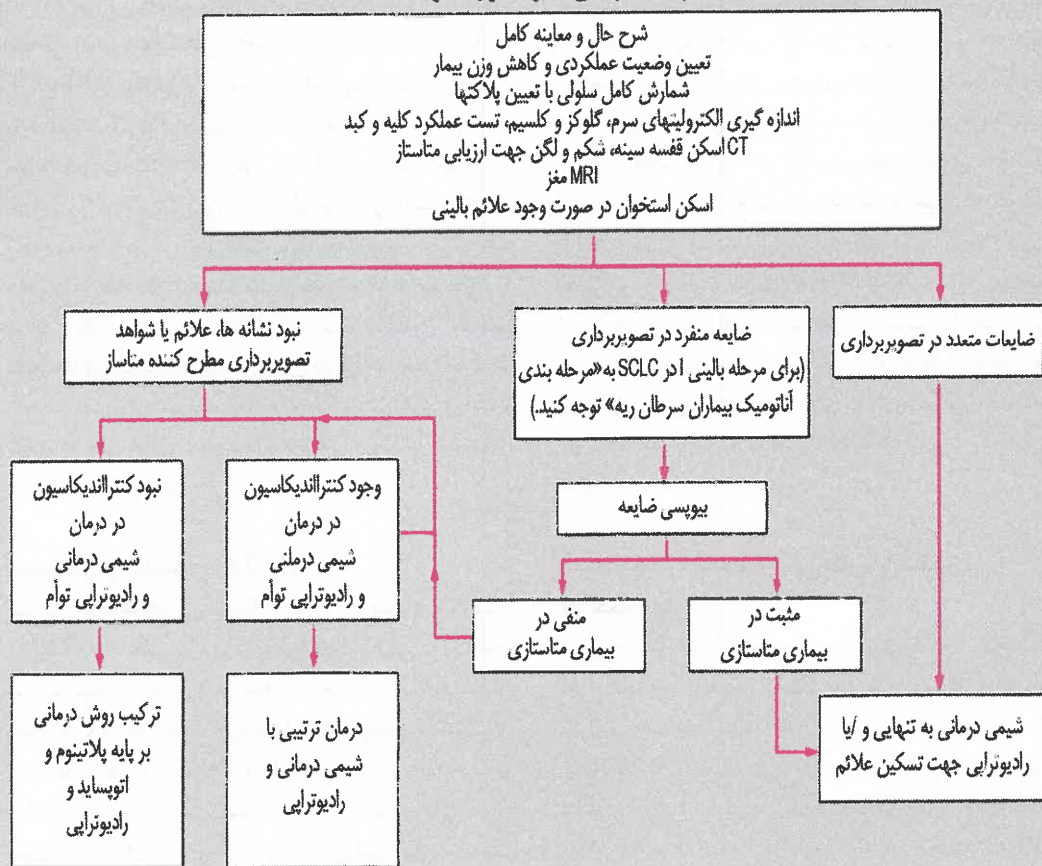
شکل ۴-۱۰۷ الگوریتم مدیریت سرطان ریه با سلول غیرکوچک

مدیاستن جهت تعیین استراتژی مناسب درمان مهم است: جراحی برداشت تومور همراه با شیمی درمانی ادجوان در مقایسه با شیمی درمانی - رادیوتراپی به تنهایی (بخش زیر را بخوانید). روش استاندارد در تعیین محل عقده‌های لنفاوی درگیر شده توسط سرطان ریه تغییر کرده است (شکل ۴-۱۰۷).

توصیه اخیر در بیماران SCLC برای مرحله بندی شامل CT اسکن قفسه سینه و شکم (به علت شیوع بالای درگیری کبد و آدرنال)، MRI مغز (در ۱۰٪ بیماران بدون علامت مثبت است) و اسکن رادیونوکلئید (استخوان) در صورت وجود علائم و نشانه‌های مطرح کننده درگیری در این نواحی می باشد (شکل ۵-۱۰۷). هر چند اطلاعات کمی در مورد استفاده از CT-PET در SCLC وجود دارد، گایدلاین های طبابت مبتنی بر شواهد کالج آمریکایی پزشکان قفسه صدری، PET اسکن را در بیمارانی با SCLC مرحله بالینی

است که چگونه بیمار با مرحله III بیماری را ارزیابی کرد. به علت این که بیماران احتمالاً متاستازهای پنهان بدون علامت دارند، توصیه های اخیر بر انجام ارزیابی تصویربرداری گسترده تر تأکید دارد که شامل تصویربرداری از مغز به کمک CT یا MRI است. در بیمارانی که متاستازهای دوردست رد شده است، باید عقده های لنفاوی را توسط تصاویر رادیولوژی توأم با روش های با حداقل تهاجم نظیر روش های ذکر شده در بالا و/یا روش های تهاجمی شامل مدیاستینوسکپی، مدیاستینوستومی، توراکوسکپی و توراوتومی ارزیابی کرد. تقریباً ۱/۳ تا ۱/۲ بیماران با تشخیص NSCLC متاستاز عقده های لنفاوی مدیاستن را در زمان تشخیص دارند. نمونه گیری عقده لنفاوی در تمام بیماران مبتلا به عقده های بزرگ یافت شده در CT یا PET اسکن و نیز در بیماران با تومورهای بزرگ و تومورهای درگیرکننده ۱/۳ داخل ریه، توصیه می گردد. گستره درگیری عقده های لنفاوی

مدیریت سرطان سلول کوچک ریه



شکل ۱۰۷-۵ الگوریتم مدیریت سرطان سلول کوچک ریه. CT، توموگرافی کامپیوتری؛ MRI، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی.

مرحله بندی بیماران SCLC که داوطلب بالقوه افزودن رادیوتراپی قفسه سینه به شیمی درمانی هستند را پیشنهاد می دهند. نمونه مغز استخوان و اسپیراسیون به ندرت رخ می دهد زیرا میزان بروز متاستاز منفرد در مغز استخوان کم است. تأیید متاستاز، ندول های ریوی همان سمت یا سمت مقابل، یا متاستاز به بیرون از مدیاستن ممکن است توسط مدالیت های توصیه شده در مورد بیماران مبتلا به NSCLC

I پیشنهاد می کند که برای جداسازی درمانی جراحی مدنظر هستند. به علاوه، مرحله بندی تهاجمی مدیاستینال و تصویربرداری خارج قفسه سینه ای (MRI/CT و PET یا CT شکمی به اضافه اسکن استخوانی) نیز برای بیماران SCLC با مرحله ی بالینی I که برای جداسازی درمانی جراحی مورد نظر هستند، توصیه می شود. برخی گایدلاین های تجربی همچنین استفاده از اسکن PET را در

به کار رود.

در صورتی که بیمار علائم یا نشانه‌های فشار به طناب نخاعی (درد، ضعف، فلج، باقی‌ماندن ادرار) را داشته باشد، CT یا MRI نخاعی و ارزیابی سیتولوژی مایع مغزی نخاعی باید صورت گیرد. در صورت مشاهده متاستاز در تصاویر با جراح اعصاب باید مشاوره کرد تا امکان برداشت جراحی حمایتی را ارزیابی کرد و/یا با آنکولوژیست رادیاسیون جهت انجام رادیوتراپی در محل فشار مشاوره کرد. در صورتی که علائم یا نشانه‌های لپتومنژیت در بیمار مبتلا به سرطان ریه در هر زمانی بروز کرد، انجام MRI مغز و نخاع و نیز گرفتن مایع نخاعی جهت یافتن سلول‌های بدخیم ضروری است. در صورت منفی بودن نمونه مایع نخاعی، باید نمونه‌گیری تکرار گردد. در حال حاضر هیچ روش درمانی مورد تأیید برای بیماری لپتومنژ و وجود ندارد.

سیستم مرحله‌بندی NSCLC

سیستم مرحله‌بندی بین‌المللی تومور - غده - متاستاز^۱ (TNM) اطلاعات مفیدی را در مورد پیش‌آگهی در اختیار ما قرار می‌دهد به همین دلیل جهت مرحله‌بندی تمام بیماران مبتلا به NSCLC به کار می‌رود. T (سایز تومور)، N (درگیری عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای) و M (حضور یا عدم حضور متاستاز دوردست) جهت تعیین مراحل مختلف سرطان به کار می‌رود (جدول ۶-۱۰۷، ۷-۱۰۷). چاپ قبلی سیستم مرحله‌بندی قدیمی TNM در مورد سرطان ریه بر پایه اطلاعات نسبتاً محدود حاصل از بیماران یک مرکز به دست آمد. آخرین ویرایش هفتم سیستم مرحله‌بندی TNM در سال ۲۰۱۰ اجرایی گردید و با استفاده از منبع اطلاعاتی بسیار محکم‌تر از بیش از ۱۰۰,۰۰۰ بیمار با کانسر ریه که در کشورهای متعدد در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰ تحت درمان قرار گرفتند، توسعه یافت. سپس اطلاعات حاصل از ۶۷,۷۲۵ بیمار با NSCLC برای ارزیابی مجدد ارزش تشخیصی توصیفات TNM مورد استفاده قرار گرفت (جدول ۸-۱۰۷). تمایز اصلی میان چاپ ششم و هفتم در مورد T است. تومورهای T1 به تومورهای $\geq 2\text{cm}$ تقسیم شدند زیرا این بیماران پیش‌آگهی بهتری نسبت به تومورهای $2\text{cm} < \text{اما}$ $\geq 3\text{cm}$ دارند. تومورهای T2 به ۲ گروه تقسیم می‌گردند: ۱- تومورهای $3\text{cm} < \text{اما}$ $\geq 5\text{cm}$ اما $\geq 7\text{cm}$. تومورهای T3 بیشتر از ۷cm هستند. تومورهای T3

شامل تومورهایی با تهاجم به ساختارهای موضعی مانند دیواره قفسه سینه و دیافراگم و ندول‌های اضافی در همان لوب هستند. تومورهای T4 شامل تومورهایی با هر سایز با تهاجم به مדיاستن، قلب، عروق بزرگ، نای، یا مری یا ندول‌های متعدد در ریه همان سمت می‌باشند. هیچ تغییری در مورد تقسیم‌بندی اخیر درگیری عقده لنفاوی (N) وجود ندارد. بیماران مبتلا به متاستاز دسته‌بندی می‌شوند که شامل M1a (افیوزن بدخیم پلور یا پری‌کارد یا ندول‌های پلور یا ندول در ریه سمت مقابل) یا M1b (متاستاز دوردست نظیر استخوان، کبد، آدرنال، متاستاز به مغز) است. براساس داده‌ها، تقریباً ۱/۳ بیماران، بیماری لوکالیزه دارند که قابل درمان است (جراحی یا رادیوتراپی)، ۱/۳ بیماران، بیماری لوکال یا منطقه‌ای دارند که ممکن است درمان گردد یا نگیرد و ۱/۳ بیماران در زمان تشخیص متاستاز دارند.

سیستم مرحله‌بندی سرطان با سلول

کوچک ریه

در بیماران با SCLC، امروزه توصیه می‌شود که هر دو سیستم اجرایی سابق^۲ و هیأت مشترک سرطان آمریکا^۳ / هفتمین ویرایش سیستم اتحادیه بین‌المللی ضد سرطان آمریکا (TNM)، برای طبقه‌بندی مرحله سرطان استفاده شود. سیستم اجرایی سابق یک سیستم دو مرحله‌ای مجزا است که بیماران را به دو گروه بیماری با مرحله محدود و مرحله گسترده تقسیم می‌کند. بیماران مبتلا به بیماری با مرحله محدود (LD)، سرطانی دارند که محدود به همی‌توراکس همان سمت است و می‌تواند با پورت قابل تحمل رادیاسیون احاطه گردد. درگیری عقده‌های لنفاوی فوق‌کلاویکل در همان سمت، درگیری مکرر عصب لارنژیال و انسداد ورید اجوف فوقانی می‌تواند جزئی از بیماری با مرحله محدود باشد. بیماران با بیماری مرحله گسترده (ED) بیماری متاستاتیک آشکار در تصویربرداری یا معاینات بالینی دارند. تامپوناد قلبی، افیوزن بدخیم پلور، درگیری دوطرفه پارانشیم ریه معمولاً نشان‌دهنده مرحله ED بیماری است، زیرا ارگان‌های درگیر را نمی‌توان به طور امن یا مؤثر با یک پورت درمان رادیاسیون احاطه کرد. ۶۰ تا ۷۰٪ بیماران در زمان اولین تظاهر، تشخیص بیماری گسترده را دارند. سیستم

1. tumor-node-metastasis
2. limited-stage disease
3. extensive stage

جدول ۶-۱۰۷ چاپ هفتم سیستم مرحله‌بندی TNM در مورد سرطان سلول غیرکوچک ریه

مرحله‌بندی TNM برای سرطان ریه (چاپ هفتم)

تومور اولیه (T)

T1	تومور $\geq 3\text{cm}$ ، احاطه شده توسط ریه یا بلور احتشایی بدون تهاجم نزدیکتر از برونش لوبی
T1a	تومور $\leq 2\text{cm}$
T1b	تومور $2\text{cm} < \leq 3\text{cm}$
T2	تومور $3\text{cm} < \leq 7\text{cm}$ با یکی از موارد زیر: درگیری برونش اصلی، $2\text{cm} \leq$ دیستال به کارینا تهاجم به بلور احتشایی مرتبط با آنلکناری یا پنومونیت انسدادی گسترده به ناحیه ناف اما بدون درگیری کل ریه
T2a	تومور $3\text{cm} < \leq 5\text{cm}$
T2b	تومور $5\text{cm} < \leq 7\text{cm}$
T3	تومور $7\text{cm} < \leq$ تهاجم مستقیم به هر یک از موارد زیر: جدار قفسه سینه (شامل تومور شیپار فوقانی)، عصب فرنیک، بلور، مדיاستن، بریکارد یا رینال تومور $> 2\text{cm}$ دیستال به کارینا بدون درگیری کارینا تومور مرتبط با آنلکناری یا پنومونیت انسدادی درگیرکننده کل ریه ندول‌های مجزای تومور در همان لوب
T4	تومور از هر سائز با تهاجم به نواحی زیر مדיاستن، عروق بزرگ یا قلب، نای، عصب راجعه حنجره، مری، جسم مهره‌ای، کارینا، ندول‌های مجزای تومور در لوب همان سمت

عقددهای لنفاوی ناحیه‌ای (N)

N0	بدون متاستاز به عقددهای لنفاوی منطقه
N1	متاستاز به عقددهای لنفاوی برونش همان سمت و/یا عقددهای ناف و عقددهای لنفاوی داخل ریه شامل درگیری با گسترش مستقیم
N2	متاستاز به عقددهای لنفاوی مדיاستینال همان سمت و/یا عقددهای لنفاوی زیرکارینا
N3	متاستاز به عقددهای مדיاستن سمت مقابل، ناف سمت مقابل و درگیری عقددهای لنفاوی اسکالی و سوپراکلاویکل همان سمت یا سمت مقابل

متاستاز دوردست (M)

M0	بدون متاستاز دوردست
M1	بدون متاستاز دوردست
M1a	متاستاز دوردست ندول‌های مجزای تومور در لوب سمت مقابل
M1b	تومور با ندول‌های بلور، افیوزن بلور یا بری‌کارد متاستاز دوردست (ارگانه‌های خارج قفسه سینه)

جهت بهبود شرایط پیش از عمل، مشکلات قابل حل (نظیر آنمی، اختلالات الکترولیت و مایعات، عفونت‌ها، بیماری قلبی و آریتمی) باید مورد هدف قرار گیرند. درمان فیزیکی مناسب قفسه سینه باید انجام شود و بیماران باید نسبت به ترک سیگار ترغیب شوند. به علت آن که قبل از انجام عمل جراحی نمی‌توان لوپکتومی یا پنومونکتومی را پیش‌بینی کرد، باید روش جراحی را تنها در افرادی که تحمل پنومونکتومی را

مرحله‌بندی TNM در تعداد نادری از بیماران مبتلا به SCLC که از نظر بالینی در Sdage I به‌نظر می‌رسند، ترجیح داده می‌شود.

مرحله‌بندی فیزیولوژیک

بیماران مبتلا به سرطان ریه معمولاً سایر عوامل ناتوان‌کننده مرتبط با سیگار نظیر بیماری قلبی عروقی و COPD را دارند.

جدول ۱۰۷-۷ چاپ هفتم سیستم مرحله بندی TNM برای سرطان سلول غیرکوچک ریه.

گروه بندی های مرحله ای			
مرحله IA	T1a-T1b	NO	MO
مرحله IB	T2a	NO	MO
مرحله IIA	T1a, T1b, T2a	N1	MO
	T2b	NO	MO
مرحله IIB	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
مرحله IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
	T4	NO, N1	MO
مرحله IIIB	T4	N2	MO
	با هر T	N3	MO
مرحله IV	با هر T	با هر N	M1a یا M1b

اختصارات: TNM، تومور - غده لنفاوی - متاستاز

جدول ۱۰۷-۸ بقای ۵ ساله با مرحله بندی و طبقه بندی TNM در سرطان سلول غیرکوچک ریه (چاپ هفتم)

مرحله	چاپ هفتم	بقای ۵ ساله (%)
IA	T1a-T1bN0M0	۷۳٪
IB	T2aN0M0	۵۸٪
IIA	T1a-T2aN1M0	۴۶٪
IIB	T2bN0M0 T2bN1M0 T3N0M0	۳۶٪
IIIA	T1a-T3N2M0 T3N1M0 T4N0-1M0	۲۴٪
IIIB	T4N2M0 T1a-T4N3M0	۹٪
IV	یا M1a همراه با Any T Any N M1b	۱۳٪

* بقا براساس چاپ هفتم است.

اصلی شامل آریتمی غیرکنترل شده، $FEV_1 > 1$ لیتر، احتباس CO_2 (PCO_2 در استراحت $< 45mmHg$)، $DLCO > 40\%$ و فشارخون پولمونری شدید می باشند.

درمان سرطان سلول غیرکوچک ریه

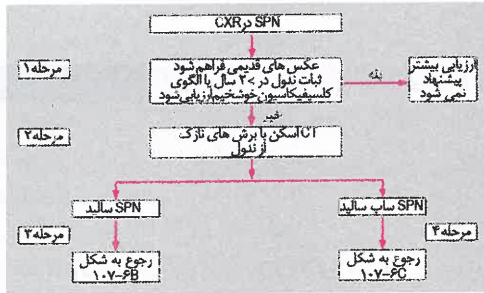
روش درمانی کلی در بیماران مبتلا به NSCLC در شکل ۳-۱۰۷ نشان داده شده است.

کار سینوم پنهان و مرحله 0

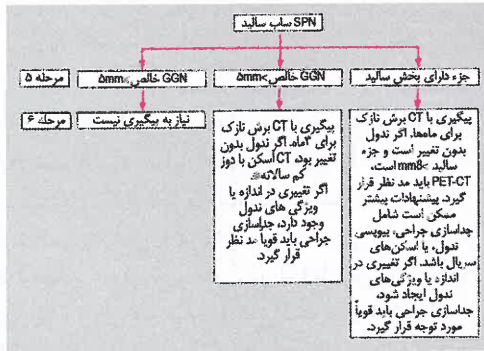
بیماران با سیتولوژی خلط شدیداً آتیپیک در ریسک بالای ایجاد سرطان ریه، در مقایسه با افراد بدون آتیپی هستند. در شرایط غیرشایع که سلول بدخیم در خلط یا شست و شوی برونش یافت می شود اما تصاویر ریه طبیعی است (مرحله تومور Tx). ضایعه باید محدود باشد. بیش از ۹۰٪ تومورها ممکن است با معاینه دقیق درخت برونشی توسط برونکوسکوپ با فیبر نوری تحت بی حسی عمومی و جمع آوری نمونه ها و شست و شوهای مختلف پیدا شوند. جراحی برداشت تومور به دنبال تعیین محل آن در برونکوسکوپی، بقا را در مقایسه با شرایط بدون درمان، بهبود می بخشد. پیگیری این بیماران ضروری است زیرا بروز بالای سرطان ریه اولیه به شکل ثانویه (۵٪ بیماران در سال) وجود دارد.

دارند، به کار برد. بیماران با FEV_1 (حجم بازدمی فعال در ثانیه اول) بیشتر از ۲ لیتر یا بیش از ۸۰٪ مقدار پیش بینی شده می توانند پنومونکتومی را تحمل کنند و در بیماران با FEV_1 بیش از ۱/۵ یا رزرو کافی جهت لوپکتومی را دارند. در بیماران با عملکرد ریه مرزی اما تومور قابل برداشت، تست ورزش قلبی - ریوی به عنوان بخشی از ارزیابی فیزیولوژیک انجام می شود. این تست تا حدودی حداکثر میزان مصرف اکسیژن را نشان می دهد (VO_{2max}).

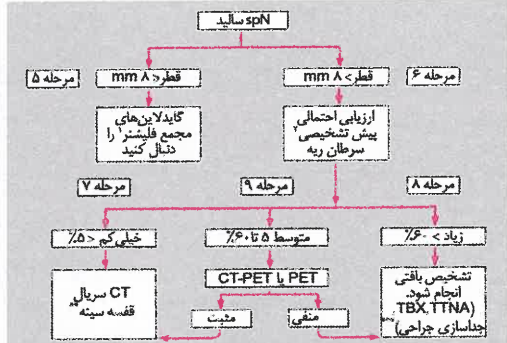
$VO_{2max} > 15mg/(kg.min)$ پیش بینی کننده ریسک بالای عوارض پس از جراحی است. بیمارانی که براساس عملکرد ریه توانایی تحمل لوپکتومی یا پنومونکتومی را ندارند، ممکن است کاندید عمل جراحی با خارج ساختن بخشی محدود از تومور نظیر برداشت گوه ای یا سگمنتال آناتومی باشد. اگرچه این روش ها با میزان قابل توجهی از عود در منطقه و در کل کاهش بقا همراه است. تمام بیماران باید مطابق با توصیه های انجمن قلب آمریکا و دانشگاه آمریکایی کاردیولوژی از نظر قلبی عروقی بررسی گردند. انفارکت میوکارد در سه ماه گذشته کنترا اندیکاسیون جراحی توراکس است زیرا ۲۰٪ بیماران به علت انفارکت مجدد می میرند. انفارکت میوکارد در ۶ ماه گذشته کنترا اندیکاسیون نسبی جراحی توراکس است. سایر کنترا اندیکاسیون های



A



C



گایدلاین های جمع فلیشر

بیمار با خطر بالا (a)	بیمار با خطر کم (b)	بیمار با خطر کم (c)
به گریز در ۱۲ ماهه اگر بدون تغییر بود، پیگیری بیشتر لازم نیست	به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد	به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد
به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد	به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد	به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد
به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد	به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد	به گریز در ۱۲ تا ۲۴ ماهه پیگیری CT با ۳ تا ۶ ماهه پیگیری در صورتی که تغییری نداشته باشد

۱. Fletcher society guidelines
2. pretest probability

شکل ۶-۱۰۷ الگوریتم ارزیابی ندول منفرد ریوی (SPN). B. الگوریتم ارزیابی SPN سالیاد. C. الگوریتم ارزیابی SPN نیمه سالیاد (semisolid). CT، توموگرافی کامپیوتری؛ CXR، رادیوگرافی قفسه سینه؛ GGN، ندول شیشه مات (ground . glass)؛ PET، توموگرافی پرتاب پوزیترون؛ TTbx، بیوپسی از طریق برونش؛ TTNA، بیوپسی سوزنی از طریق قفسه سینه.

مرکزی ضخیم و پر، نواحی متعدد سوراخ شده^۱ و نمای "چشم گاو وحشی"^۳ (گرانولوم) و "توپ ذرتی" (هامارتوم) در کلسیفیکاسیون مطرح کننده ضایعات خوش خیم است. در مقایسه، ضایعه نسبتاً بزرگ، نبود کلسیفیکاسیون قرینه، علایم ریوی، آتلکتازی مرتبط، پنومونیت یا رشد ضایعه در مقایسه با CXR یا CT اسکن قبلی یا PET اسکن مثبت مطرح کننده ضایعه بدخیم است و تلاش جهت تشخیص بافت شناسی را ضروری می سازد. الگوریتم ارزیابی این ضایعات در شکل ۶-۱۰۷ آمده است.

از زمان آغاز استفاده از CT اسکن در غربالگری، کدورت های کوچک شیشه مات (GGOها) معمولاً دیده می شوند، به ویژه با افزایش حساسیت CT امکان شناسایی ضایعات کوچک وجود دارد. بسیاری از GGOها در بیوپسی، هایپرپلازی آدنوماتوز آتیپیک^۴ (AAH)، آدنوکارسینومای

ندول منفرد ریوی و ارتشاح "شیشه ای، مات".

ندول منفرد ریوی به شکل دانسیته ای در X-ray که توسط بافت طبیعی پرهوای ریه و محدوده مشخص دیده می شود ممکن است هر شکلی داشته باشد اما اندازه اش معمولاً ۱-۶cm است. نحوه برخورد با بیمار مبتلا به ندول منفرد ریوی براساس سابقه مصرف سیگار، سن و خصوصیات تصویربرداری تعیین می گردد (جدول ۹-۱۰۷). CXR قبلی و CT اسکن در صورت وجود باید جهت مقایسه استفاده گردد. PET اسکن ممکن است در صورتی که اندازه ضایعه بیش از ۷-۸mm باشد، به کار رود. در صورت عدم تشخیص، محققان مایوکلینیک گزارش کرده اند که خصوصیات بالینی (سن، وضعیت مصرف سیگار، تشخیص قبلی سرطان) و سه خصوصیت رادیولوژی (اندازه ندول، نمای سوزنی^۱ و موقعیت در لوب فوقانی)، موارد مستقل در پیش بینی بدخیمی هستند. در حال حاضر، تنها ۲ معیار رادیوگرافی جهت پیش بینی طبیعت خوش خیم ندول منفرد ریوی وجود دارد: عدم رشد در مدت زمان ۲ سال و خصوصیات خاص کلسیفیکاسیون. کلسیفیکاسیون به تنهایی، ردکننده بدخیمی نیست. نیدوس

1. spiculation
2. multiple punctate foci
3. bull's-eye
4. atypical adenomatous hyperplasia

ارزیابی ریسک سرطان در بیماران با ندول منفرد ربوی

جدول ۹-۱۰۷

ریسک			
متغیر	کم	متوسط	زیاد
اندازه (cm)	$1/5 >$	$1/5 - 2/2$	$2/3 \leq$
سن (سال)	$45 >$	$45 - 60$	$60 <$
وضعیت مصرف سیگار	هرگز سیگار نکشیده	سیگاری ($20 >$ نخ در روز)	سیگاری ($20 <$ نخ در روز)
توقف مصرف سیگار	ترک $7 \leq$ سال	ترک $7 >$ سال	هرگز ترک نکرده
خصوصیات حاشیه‌های ندول	صاف	مضرب	سوزنی یا اشعه‌دار
(spiculated or corona radiata)			

مطالعه بالینی در بیماران مبتلا به NSCLC مرحله IA نشان‌دهنده آن است که لوبکتومی نسبت به برداشت گوه‌ای در کاهش عود منطقه روش بهتری است و میزان بقا در کل را بهبود می‌بخشد. برداشت محدود، برداشت گوه‌ای، سگمانتکتومی^۳ (با جراحی توراکس به کمک ویدیو [VATS]) ممکن است در بیماران با ناتوانایی‌های همراه نظیر رزرو کم تنفسی و ضایعات کوچک محیطی بهتر باشد. پنومونکتومی برای بیماران با تومورهای مرکزی به کار می‌رود و باید در افراد با رزرو عالی تنفسی به کار رود. بقای ۵ ساله در مرحله NSCLC I، ۶۰ تا ۸۰٪ و برای مرحله NSCLC II، ۴۰ تا ۵۰٪ است.

مرحله‌بندی دقیق پاتولوژیک نیازمند نمونه‌گیری عده‌های لنفاوی سگمنتال، نافی و مدیاستن به میزان کافی است. که به طور ایده‌آل شامل برداشت عده‌های لنفاوی مدیاستن است. در سمت راست، عده‌های لنفاوی 2R و 4R و 7، 8R و 9R باید برداشت گردد و در سمت چپ، 6، 7، 8L و 9L باید برداشت گردد. عده‌های لنفاوی ناف به صورت تیپیک برداشته شده و با نمونه ارسال می‌گردد، البته برداشت اختصاصی عده‌های لنفاوی سطح ۱۰ در صورتی که امکان برداشت وجود داشته باشد، کمک‌کننده است. در سمت چپ، سطح ۲ و گاهی سطح ۴ معمولاً توسط آئورت پوشیده می‌شوند. در حالی که محاسن درمانی برداشت عده‌های لنفاوی در مقایسه با نمونه‌گیری عده‌ها بحث‌برانگیز است، در آنالیز سه مطالعه، بقای ۴ ساله در بیماران با NSCLC مرحله AIII-I با برداشت جراحی که تحت برداشت کامل عده‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند در مقایسه با نمونه‌گیری عده‌های لنفاوی بهتر است. علاوه بر این، لنفادنکتومی

در جا^۱ (AIS)، یا آدنوکارسینومای مختصر مهاجم^۲ (MIA)، AAH معمولاً یک ندول $5mm >$ و مختصراً کدر است، که غیر سالید یا شیشه مات نیز نامیده می‌شود (برای مثال، کدورت کمی رقت آن را افزایش می‌دهد، بدون جزء سالید، و حفظ لبه‌های عروقی و برونش). در CT با برش نازک، AIS معمولاً یک ندول غیر سالید و کمی کدرتر از AAH است. MIA اصولاً سالید و معمولاً همراه با یک جزء سالید مرکزی ($5mm <$) است. هرچند، تداخل در میان حالات تصویربرداری ضایعات پیش‌مهاجم و مختصراً مهاجم در طیف آدنوکارسینومای ریه وجود دارد. آدنوکارسینوماهای لیبیدیک معمولاً سالید هستند ولی ممکن است غیرسالید هم باشند. به همین ترتیب، آدنوکارسینوماهای مختصراً مهاجم معمولاً سالید هستند ولی ممکن است یک جزء غیرسالید کوچک داشته باشند.

مدیریت NSCLC مرحله I و II

جراحی برداشت تومور NSCLC مرحله I و II.
برداشت جراحی توسط جراح ماهر روش انتخابی در بیماران با NSCLC بالینی مرحله I و II است. در صورتی که تحمل این روش را داشته باشد مطالعات گذشته‌نگر نشان‌دهنده میزان مرگ و میر در بیماران با تومور است که توسط جراحان توراسیک و کاردیوتوراسیک جراحی شده‌اند که در مقایسه با جراحان عمومی بسیار کمتر است. علاوه بر این، میزان بقا در بیمارانی که تحت جداسازی جراحی در مراکز با ظرفیت بالا قرار می‌گیرند به نسبت مراکزی که کمتر از ۷۰ عمل جراحی در سال دارند، بیش‌تر است، با آن‌که مراکزی با ظرفیت بالا معمولاً افراد با سن بالاتر و شرایط اجتماعی اقتصادی پایین‌تری را پوشش می‌دهند. افزایش بقا بلافاصله در دوره‌ی بعد عمل بیش‌ترین نمود را دارد. میزان برداشت بسته به قضاوت پزشک براساس یافته‌های حین جست‌وجو دارد.

1. adenocarcinoma in situ

2. minimally invasive adenocarcinoma

3. segmentectomy

جدول ۱۰۷-۱۰ مطالعه شیمی‌درمانی ادجوان در سرطان غیرسلول کوچک ریه

مطالعه	مرحله	درمان	N	بقای ۵ ساله	P
IALT	I-III	Cisplatin-based	۹۳۲	۴۴/۵	۰/۰۳>
		کنترل	۸۳۵	۴۰/۴	
BR-10	IB-II	cisplatin + vinorelbine	۲۴۲	۶۹	۰/۰۳
		کنترل	۲۴۰	۵۴	
ANITA	IB-IIIa	cisplatin+ vinorelbine	۴۰۷	۶۰	۰/۰۱۷
		کنترل	۴۳۳	۵۸	
ALPI	I-III	MVP	۵۴۸	۵۰	۰/۴۹
		کنترل	۵۴۰	۴۵	
BLT	I-III	cisplatin-based	۱۹۲	۶۰	۰/۹۰
		کنترل	۱۸۹	۵۸	
CALGB	IB	carboplatin+ paclitaxel	۱۷۳	۵۹	۰/۱۰
			۱۷۱	۵۷	

ALPI, Adjuvant Lung Cancer Project Italy; ANITA, Adjuvant Navelbine International Trialist Association; BLT, Big Lung Trial; CALGB, Cancer and Lung Cancer Group B, IALT, International Adjuvant Lung Cancer Trial; MVP, mitomycin, vindesine, and cisplatin.

کار می‌رود. هرچند اطلاعات محدودی برای نتایج طولانی‌مدت این روش وجود دارد.

شیمی‌درمانی NSCLC در مرحله I و II متانالیزی، با

نام مطالعه ارزیابی سیس پلاتین ادجوان در ریه^۲ (LACE)، ۵/۴٪ بهبود در بقای ۵ ساله افراد تحت شیمی‌درمانی را در مقایسه با جراحی به تنهایی در بیماران مبتلا به NSCLC مرحله I-IIIa گزارش نموده است (جدول ۱۰۷-۱۰). آنالیز اما، اثر مضری از شیمی‌درمانی را در بیماران مبتلا به مرحله IA گزارش کرده اما در مرحله IB محاسن از لحاظ اهمیت بالینی مورد سؤال است. شیمی‌درمانی در بیماران با وضعیت عملکردی ضعیف به نظر مضر است (مرحله عملکردی ۲ در گروه همکاری انکولوژی شرق^۳). نتایج این مطالعات منجر به توصیه در استفاده از شیمی‌درمانی ادجوانت در مرحله II و NSCLC III شده است. هیچ نقش روشنی برای شیمی‌درمانی ادجوانت در بیمارانی با NSCLC مرحله IA یا IB وجود ندارد. تنها استثناء برای ممنوعیت درمان ادجوانت در مرحله IB، بیماری است که ضایعه ≤ 4 cm خارج شده دارد.

کامل مدیاستن زمانی که توسط جراح قفسه صدری با تجربه انجام شود میزان کمی ناتوانی را به جراحی برداشت تومور در سرطان‌های ریه می‌افزاید.

رادیوتراپی در NSCLC مرحله I و II در حال حاضر

جایگاهی برای رادیوتراپی ادجوان در بیماران به دنبال جراحی NSCLC مرحله I و II وجود ندارد. بیماران مبتلا به مرحله I و II بیماری که جراحی را نمی‌پذیرند یا جراحی در آنها قابل انجام نیست، باید رادیوتراپی با دوز درمانی در نظر گرفته شود. رادیوتراپی استریوتاکتیک بدن^۱ (SBRT) یک روش نسبتاً جدید برای درمان بیماران با ندول‌های منفرد ریوی (≤ 5 cm) است که کاندید برای جداسازی جراحی نیستند یا آن را نپذیرفته‌اند. درمان به صورت عمده در سه تا پنج کسر و طی ۱-۲ هفته صورت می‌گیرد. در مطالعات غیر کنترل شده، میزان کنترل بیماری $< 90\%$ و میزان بقای ۵ ساله‌ی تا ۶۰٪ با SBRT گزارش شده سات. در مقایسه، میزان بقا به طور عمده در بیماران با NSCLC مرحله I یا II بر روی رادیوتراپی استاندارد باریکه - خارجی (external-beam) از ۱۳ تا ۳۹٪ متغیر است. سوزاندن باکرایو (cryoablation) روش دیگری است که گهگاهی برای درمان تومورهای کوچک منفرد (به عنوان ≥ 3 cm) به

1. Stereotactic radiation therapy
2. lung adjuvant cisplatin evaluation study
3. Eastern cooperative oncology group (ECOG)

در کنار همه توصیه‌های درمانی، خطرات و سودمندی شیمی‌درمانی ادجوانت را باید براساس شرایط فردی بیمار مورد توجه قرار داد. اگر تصمیم بر آغاز شیمی‌درمانی ادجوانت گرفته شد، در کل درمان باید در فاصله ۶ تا ۱۲ هفته بعد از جراحی با فرض بهبودی کامل بیمار، شروع شود و نباید بیش از ۴ دوره درمان تجویز شود. هرچند شیمی‌درمانی سیس پلاتین رژیم درمانی ارجح است، کاربوپلاتین می‌تواند جایگزین سیس پلاتین شود در مواردی که بیمار به دلیل عللی مانند کاهش عملکرد کلیوی، وجود نوروپاتی، یا نقص شنوایی قادر به تحمل دارو نیست. هیچ رژیم شیمی‌درمانی خاصی در این شرایط ایده‌آل نیست، هرچند پلاتینیوم همراه با وینورلین (vinorelbine) معمولاً استفاده می‌شود.

شیمی‌درمانی نئوادجوانت ابزار شیمی‌درمانی قبل از تلاش در جهت جداسازی جراحی است. این روش توسط برخی افراد ماهر با این فرض به کار گرفته شد که این رویکرد می‌تواند به نحو بهتری میکرومتاستازهای مخفی را در مقایسه با شیمی‌درمانی بعد از عمل خاموش کند. به علاوه شیمی‌درمانی قبل از عمل ضایعات غیرقابل عمل را قابل جداسازی می‌کند. در این بین تومورهای شیار فوقانی مستثنی هستند که نقش شیمی‌درمانی نئوادجوانت در آن‌ها به خوبی مشخص نیست. به هر حال، ارزیابی متاتانالیز ۱۵ کارآزمایی کنترل شده تصادفی که بیش از ۲۳۰۰ بیمار را در مراحل I تا NSCLC III در بر می‌گیرد، یک سودمندی بقای ۵ ساله ملایم (حدود ۵٪) را نشان داد که در واقع مشابه سودمندی بقای به دست آمده از شیمی‌درمانی بعد از عمل است به این ترتیب درمان نئوادجوانت می‌تواند در موارد انتخابی مفید باشد (به زیر توجه کنید). تصمیم برای استفاده از شیمی‌درمانی نئوادجوانت همیشه باشد همراه با مشاوره با یک جراح با تجربه انجام شود.

باید توجه داشت که همه‌ی بیماران با NSCLC خارج شده در معرض خطر بالای عود هستند، که بیش‌تر در فاصله‌ی ۱۸ تا ۲۴ ماه از جراحی رخ می‌دهد، یا یک کانسر ریه‌ی اولیه‌ی مجدد در آن‌ها ایجاد می‌شود. پس منطقی است که بیماران را با مطالعات تصویربرداری دوره‌ای تحت نظر بگیریم. با در نظر گرفتن نتایج ct nLST اسکن دوره‌ای به نظر می‌رسد که مناسب‌ترین شیوه‌ی غربالگری باشد. با توجه به زمان اکثر عودها، برخی راهبردها یک CT اسکن با کانتراست را هر ۶ ماه برای ۳ سال اول بعد از جراحی

که با CT اسکن‌های بدون کانتراست سالیانه همراه شود را توصیه می‌کنند.

مدیریت مرحله III NSCLC

مدیریت بیماران NSCLC در مرحله III معمولاً نیازمند یک رویکرد با شیوه‌ی ترکیبی است. بیماران با بیماری مرحله IIIA به طور معمول به دو گروه "غیرحجیم" (nonbulky) و "حجیم" (bulky) بیماری غدد لنفاوی مدیاستن (N2) شاخه‌بندی می‌شوند. تعریف بیماری N2 "حجیم" در کتب متفاوت است و کراتیریای معمول شامل اندازه‌ی غدد لنفاوی غالب (نظیر غده‌ی لنفاوی با قطر $< 3\text{cm}$ -۲ در محور کوتاه که توسط CT اندازه گرفته شود)، گروه‌بندی غدد لنفاوی متعدد کوچک‌تر، شواهد درگیری خارج کیسولی غده، یا درگیری بیش از دو محل غده‌ی لنفاوی است. تمایز بین نوع حجیم و غیرحجیم مرحله IIIA بیماری اساساً جهت انتخاب افراد کاندید جداسازی جراحی upfront یا برای جداسازی بعد از درمان نئوادجوانت، کاربرد دارد. در برخی جنبه‌های درمان بیماران NSCLC در مرحله III هنوز اختلاف نظر وجود دارد، و شیوه‌ی درمانی بهینه هنوز به خوبی مشخص نشده است. علاوه بر این، همچنین با وجود گزینه‌های درمانی متعدد، هیچ‌کدام مطرح‌کننده احتمال درمانی بالایی نیستند. به علاوه از آنجایی که مرحله‌ی III بیماری در بیماران بسیار متفاوت است، لذا نمی‌توان رویکرد منفردی را برای همه‌ی بیماران توصیه نمود. عوامل کلیدی که راهنمای گزینه‌های درمانی هستند شامل ترکیب خاص بیماری‌های مربوط به تور (T) و غدد لنفاوی (N)، توانایی جداسازی جراحی کامل در صورت نیاز، و شرایط کلی بدنی بیمار و موارد ترجیحی است. برای مثال در بیمارانی که در مرحله‌ی IIIA به دقت انتخاب شده‌اند با درگیری غدد لنفاوی مدیاستن که قابل جداسازی جراحی می‌باشد، جراحی اولیه با شیمی‌درمانی بعد از عمل (با یا بدون پرتودرمانی) ممکن است لازم باشد. در عوض برای بیمارانی که درگیری غدد لنفاوی مدیاستن گسترده مشهود است، رویکرد درمانی استاندارد شامل شیمی پرتودرمانی هم‌زمان است. با این حال در اکثر موارد این بیماران کاندید جراحی به دنبال شیمی‌درمانی هستند.

عدم درگیری غدد لنفاوی مدیاستن یا درگیری غیر حجیم غدد لنفاوی مدیاستن برای بیماران زیرگروه

شواهدی از درگیری N2 (مرحله IIIB) وجود داشته باشد، جراحی برای بیماری T4 کانتراندیکه است. بیش تر ضایعات T4 به بهترین نحو با شیمی رادیوتراپی درمان می‌شوند. در نقش PORT در بیمارانی که در مرحله III NSCLC جداسازی کامل جراحی انجام داده‌اند، اختلاف نظر وجود دارد. استفاده از روش PORT به مقدار زیادی به وجود یا عدم وجود درگیری N2 بستگی دارد و به مقدار کمتر به تمایل پزشک معالج وابسته است. استفاده از اطلاعات پایش، اپیدمیولوژی، و نتایج نهایی¹ (SEER) در یک متاآنالیز PORT که اخیراً انجام شده است، افزایش قابل توجهی را در بقای بیماران با بیماری N2 و نه در بیماری N0 یا N1 نشان داده است. متاآنالیز PORT قبلی توسط گروه آزمایشگر بر روی اطلاعات قدیمی تر نتایج مشابهی را نشان داده بود.

بیماری شناخته شده غدد لنفاوی مدیاستن

(N2, N3) وقتی درگیری پاتولوژیک غدد لنفاوی مدیاستن قبل از عمل مشخص گردید، رویکردی با شیوهی ترکیبی برای بیمار کاندید درمان توصیه می‌شود. این بیماران در صورتی که تنها با شیوهی جداسازی درمان شوند، در خطر بالایی برای عودهای موضعی و دوردست هستند. برای بیمارانی که در مرحلهی III بیماری هستند ولی کاندید جداسازی جراحی اولیه نیستند، شیمی رادیوتراپی همزمان (concurrent) معمولاً به عنوان اولین درمان استفاده می‌شود. شیمی رادیوتراپی همزمان نشان داده که بقای بالاتری را در مقایسه با شیمی رادیوتراپی متوالی (sequential) مهیا می‌سازد؛ هرچند که این شیوه با سمیت بیش‌تری برای میزبان (شامل خستگی، ازوفاییت، و نوتروپنی) همراه است. بنابراین برای بیماری با شرایط عملکردی خوب، شیمی رادیوتراپی همزمان رویکرد درمانی ارجح است، و این در حالی است که شیمی رادیوتراپی متوالی ممکن است در بیمارانی با شرایط عملکردی نامناسب ترجیح داده شود. در بیمارانی که کاندید درمان با شیوهی ترکیبی نیستند، به طور عمده به دلیل شرایط عملکردی ضعیف یا بیماری‌های همراه که استفاده از شیمی درمانی را غیر قابل دفاع می‌سازد، رادیوتراپی به تنهایی می‌تواند بر بقا اثر سودمند نسبتاً کمی به همراه درمان تسکینی علایم داشته باشد. در بیماران مبتلا به مرحله N2 قابل برداشت هستند

مرحله IIIA که در ابتدا به نظر مراحل بالینی I یا II تصور می‌شدند (که درگیری پاتولوژیک غدد لنفاوی مدیاستن [N2] قبل از عمل تشخیص داده نشد)، درمان انتخابی جداسازی جراحی است. که به دنبال آن شیمی درمانی ادجوانت در بیمارانی که درگیری میکروسکوپی غدد لنفاوی را در نمونه‌ی جدا شده دارند، انجام می‌شود. پرتودرمانی قبل از عمل (PORT) هم در آن‌هایی که لیه‌های جراحی مثبت یا نزدیک به درگیری دارند نقش دارد. بیمارانی که تومور آن‌ها دیواره‌ی قفسه سینه یا مجاری هوایی پروگزیمال را در فاصله‌ی ۲ سانتی‌متری کارینا به همراه غدد لنفاوی ناف ریه (ولی نه به صورت مرحله N2 بیماری) درگیر کرده است به عنوان بیماری IIIA مرحله T3N1 طبقه‌بندی می‌شوند. در این بیماران بهترین درمان جداسازی جراحی است (البته اگر از لحاظ تکنیکی امکان‌پذیر باشد) که به دنبال آن در صورت جداسازی کامل شیمی درمانی ادجوانت انجام می‌شود. بیمارانی که سایر تومورهای آن‌ها از ۷ سانتی‌متر تجاوز می‌کند به عنوان T3 طبقه‌بندی شده و در مرحله IIIA قرار می‌گیرند در صورتی که تومور به غدد لنفاوی N1 گسترش یافته باشد. درمان اولیه مناسب در این بیماران در صورت امکان شامل جداسازی جراحی (در صورتی که مرحله‌بندی مدیاستن منفی باشد) و به دنبال آن شیمی درمانی ادجوانت در آن‌هایی است که جداسازی به طور کامل صورت گرفته باشد. بیماران با بیماری T3N0 یا T3N1 به دلیل حضور غدد لنفاوی اقماری در همان لوبی که تومور اولیه وجود دارد، کاندید جراحی در نظر گرفته می‌شوند، این حالت مشابه بیمارانی است که غدد لنفاوی در لوب دیگر درگیر است ولی درگیری غدد لنفاوی مدیاستن وجود ندارد (IIIA T4N0 یا T4N1). هرچند اطلاعات محدودی در رابطه با شیمی درمانی ادجوانت در زیرگروه‌های اخیر وجود دارد ولی معمولاً این شیوه توصیه می‌شود.

بیماران T4N0-1 در ویرایش هفتم در سیستم TNM به عنوان مرحله IIIA تومور، باز طبقه‌بندی شده‌اند. این بیماران ممکن است درگیری کارینا، ورید اجوف فوقانی، یا بدنه مهره وجود داشته باشد و در برخی موارد هنوز هم کاندید جراحی جداسازی باشند. تصمیم برای انجام جداسازی باید با مشاوره با یک جراح قفسه سینه با تجربه همراه با مشاوره جراح عروق یا قلب یا ارتوپد بسته به محل تومور، انجام شود. هرچند در صورتی که جداسازی کامل ممکن نباشد یا

مشخص نیست که آیا جراحی بعد از نئوآدجوانت کمورادیوتراپی سورویوال را بهتر می‌کند یا نه. در یک مطالعه بین گروهی تصادفی شده، مقایسه بین کمورانیوتراپی به تنهایی با کمورادیوتراپی و بعد از آن جراحی شده است. که هیچ مزیتی مشاهده نشده. در حقیقت بیماران پنومونکتومی نتایج سوردیوال بدتری داشتند. در مقایسه موارد درمان شده لوبکتومی به نظر می‌رسد که مزیت در مطالعات گذشته نگر داشته باشند. بنابراین در مواردی که بدقت انتخاب شدند که لنفانوموئاتی غیر حجمی بوده جراحی ممکنست یک گزینه قابل قبول باشد اگر تومور اولیه بتواند بطور کامل بالوبکتومی برداشته شود در مواردی که برای برداشتن کامل پنومونکتومی نیاز باشد، این موارد قابل قبول نیست.

تومورهای شیار فوقانی (تومور پان‌کوست)

تومورهای شیار فوقانی زیرگروه متمایزی از بیماری مرحله III را نشان می‌دهد. این تومورها در قله ریه ایجاد می‌شوند و ممکن است به دنده ۲ و ۳، شبکه عصبی براکیال (بازویی)، عروق تحت ترقوه‌ای، گانگلیون ستاره‌ای، و بدنه مهره‌های مجاور تهاجم کند. این تومورهای هم‌چنین ممکن است با سندرم پان‌کوست (که با دردی که ممکن است در شانه یا دیواره قفسه سینه ایجاد شود یا به گردن کشیده شود مشخص می‌گردد) همراه باشد. درد به طور مشخص به سطح اولنار دست کشیده می‌شود. سندرم هورنر (انوفتالموس، پتوز، میوز، و آنهیدروز) هم به دلیل تهاجم به زنجیره سمپاتیک پاراورتبرال ممکن است دیده شود. بیماران مبتلا به این تومور باید تحت مرحله‌بندی مشابهی با بیماران NSCLC II و III قرار گیرند. شیمی‌درمانی نئوآدجوانت یا شیمی‌رادیوتراپی ترکیبی با جراحی متعاقب آن برای بیمارانی که درگیری N2 ندارند، در نظر گرفته می‌شود. این رویکرد با نتایج عالی بر بقای بیماران ($< 50\%$ درصد بقای ۵ ساله در بیماران با جداسازی R0) همراه است. بیماران با بیماری N2 به احتمال کمتری از جراحی سود می‌برند و می‌توانند با شیمی‌رادیوتراپی به تنهایی درمان شوند. بیمارانی که با بیماری متاستازی تظاهر می‌یابند می‌توانند با رادیوتراپی (با یا بدون شیمی‌درمانی) برای تسکین علایم درمان شوند.

درمان متاستازی NSCLC

حدوداً ۴۰ درصد بیماران مبتلا به NSCLC در زمان

تشخیص در مراحل پیشرفته بیماری هستند (مرحله IV). این بیماران بقای میانگین ۶-۴ ماهه دارند و بقای ۱ ساله در حدود ۱۰٪ است در صورتی که تنها بهترین درمان حمایتی را دریافت کنند. علاوه بر این، تعداد زیادی از بیماران با تظاهر مراحل اولیه NSCLC، بعداً با بیماری دوردست دچار عود می‌شوند. بیمار با بیماری عودشونده و مکرر پیش‌آگهی بهتری نسبت به بیمار با تظاهرات متاستاز در زمان تشخیص، دارند. درمان دارویی استاندارد، داروهای ضد درد و استفاده صحیح از رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، اجزای اصلی درمانی هستند. شیمی‌درمانی علایم را تسکین می‌بخشد و کیفیت زندگی را بهبود بخشیده و بقای بیماران در مرحله IV را بهتر می‌کند به ویژه در بیمارانی که وضعیت خوب عملکردی دارند. علاوه بر این، آنالیز اقتصادی، شیمی‌درمانی را به عنوان روش تسکینی مقرون به صرفه‌ای در بیماران مرحله NSCLC IV، در نظر گرفته است. با این وجود، استفاده از شیمی‌درمانی در NSCLC نیازمند تجربه بالینی و قضاوت دقیق جهت تنظیم محاسن بالقوه و مسمومیت‌ها در کنار هم است. نکته آن‌که، استفاده‌ی زود هنگام از مراقبت تسکینی به همراه شیمی‌درمانی با بقا و کیفیت زندگی بهتر مرتبط است.

شیمی‌درمانی به عنوان خط اول درمان NSCLC متاستازی یا عودکننده اولین بار محاسن

شیمی‌درمانی در بیماران با NSCLC پیشرفته از متآنالیز چاپ شده در سال ۱۹۹۵ منشأ گرفت که گزارش کرد بقا در بیماران مبتلا با شیمی‌درمانی براساس سیس‌پلاتین در مقایسه با افراد تحت درمان حمایتی به تنهایی بهتر است ($HR = 0.73$ ؛ و 27% کاهش خطر مرگ؛ 10% پیشرفت در بقای یک ساله). این اطلاعات آغازگر دو دهه تحقیقات بالینی با هدف تعیین رژیم شیمی‌درمانی برای NSCLC پیشرفته بوده است. هرچند که این تلاش‌ها نشان‌دهنده‌ی عدم موفقیت بود، زیرا حداکثر قریب به اتفاق کارآزمایی‌های تصادفی هیچ پیشرفت عظیمی را در بقای بیماران در هیچ‌یک از رژیم‌های درمانی در مقایسه با بقیه نشان ندادند (جدول ۱۱-۱۰). از سوی دیگر تفاوت در بقای بدون پیشرفت بهبودی، در هزینه، عوارض جانبی و برنامه‌ریزی معمولاً دیده می‌شود. این مطالعه‌ی مقدماتی سپس در مورد بیماران سالمند توسعه می‌یابد، جایی که به نظر می‌رسد

پایه پلاتینیوم در زیر شرح داده شده است.

بافت‌شناسی تومور ویژگی مهمی در انتخاب درمان در NSCLC است. با درک این نکته که داروهای انتخابی شیمی‌درمانی در نوع سنگفرشی کاملاً از آدنوکارسینوما متمایز است، تعیین صحیح تومور از نظر بافت‌شناسی ضروری می‌گردد. مطالعه راندوم فاز III نشان داده است که در بیماران مبتلا به NSCLC غیرسنگفرشی در صورت درمان با سیس‌پلاتین و پمترکسد^۱ بقای بهتری نسبت به درمان با سیس‌پلاتین و جمسیتابین^۲ دارند. این تفاوت در بقا ممکن است مرتبط با بیان متفاوت تیمیدیلالات سنتاز^۳، یکی از هدف‌های پمترکسد، در تومورهای مختلف باشد. در کانسره‌های سنگفرشی میزان بیش‌تری از بروز TS در مقایسه با آدنوکارسینوم وجود دارد، که علت پاسخ‌دهی کمتر آن‌ها را به پمترکسد را بیان می‌کند. در عوض فعالیت جمسیتابین تحت تأثیر سطوح TS قرار نمی‌گیرد. بواسی‌زوماب^۴، آنتی‌بادی مونوکلونال علیه VEGF است، که در صورتی ترکیب با شیمی‌درمانی میزان پاسخ، بقای بدون پیشرفت بیماری و بقای کلی را در بیماران با بیماری پیشرفته افزایش می‌دهد (قسمت زیر را بخوانید). با این وجود، بواسی‌زوماب را نمی‌توان به بیماران مبتلا به NSCLC نوع سنگفرشی داد زیرا احتمال اثرات خونریزی‌دهنده شدید دارد.

عوامل مهارکننده آنژیوژنز بواسی‌زوماب آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه VEGF اولین عامل ضد آنژیوژنز مورد تأیید برای بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته در آمریکا بوده است. این دارو از طریق VEGF و مهار رشد عروق جدید که برای زنده ماندن و رشد تومور ضروری است، عمل می‌کند. دو مطالعه راندوم فاز III در بررسی شیمی‌درمانی با یا بدون بواسی‌زوماب نتایج متناقضی داشته‌اند. اولین مطالعه در آمریکای شمالی انجام شد و اثر کاربوپلاتین / پاکلی تاکسل را با یا بدون بواسی‌زوماب در بیماران مبتلا به NSCLC غیرسنگفرشی پیشرفته با عود مجدد ارزیابی کرد و میزان قابل توجهی افزایش در میزان پاسخ، بقای بدون پیشرفت، بقای کلی را در شیمی‌درمانی همراه با بواسی‌زوماب در مقایسه با شیمی‌درمانی به تنهایی گزارش کرد. مطالعه دوم در اروپا انجام شده اثر سیس‌پلاتین / جمسیتابین را با یا بدون بواسی‌زوماب در بیماران با NSCLC غیرسنگفرشی

جدول ۱۱-۱۰۷ مطالعات شیمی‌درمانی به عنوان خط اول درمان در NSCLC متاستازی

Trial	Regimen	No. of Patients	RR (%)	Median Survival (months)
ECOG1594	Cisplatin + paclitaxel	289	21	7.8
	Cisplatin + gemcitabine	288	22	8.1
	Cisplatin + docetaxel	289	17	7.4
	Carboplatin + paclitaxel	290	17	8.1
TAX-326	Cisplatin + docetaxel	406	32	11.3
	Cisplatin + vinorelbine	394	25	10.1
	Carboplatin + docetaxel	404	24	9.4
EORTC	Cisplatin + paclitaxel	159	32	8.1
	Cisplatin + gemcitabine	160	37	8.9
	Paclitaxel + gemcitabine	161	28	6.7
ILCP	Cisplatin + gemcitabine	205	30	9.8
	Carboplatin + paclitaxel	204	32	9.9
	Cisplatin + vinorelbine	203	30	9.5
SWOG	Cisplatin + vinorelbine	202	28	8.0
	Carboplatin + paclitaxel	206	25	8.0
FACS	Cisplatin + irinotecan	145	31	13.9
	Carboplatin + paclitaxel	145	32	12.3
	Cisplatin + gemcitabine	146	30	14.0
	Cisplatin + vinorelbine	145	33	11.4
Scagliotti	Cisplatin + gemcitabine	863	29	10.3
	Cisplatin + pemetrexed	862	31	10.3
iPASS*	Carboplatin + paclitaxel	608	32	17.3
	Gefitinib	609	43%	18.6

* بیماران انتخابی: ۱۸ سال یا بیشتر، NSCLC مرحله IIIB و IV مورد تأیید بافت‌شناسی و سلولی دارند که خصوصیات بافت‌شناسی آدنوکارسینوم را دارند (شامل کارسینوم برونکوآلئولار)، غیرسیگاری بوده‌اند (در کل عمر > ۱۰۰ سیگار کشیده‌اند) یا سیگار قبلاً و کم می‌کشیده‌اند (حداقل ۱۵ سال قبل سیگار را ترک کرده‌اند و ≥ ۱۰ پاکت - سال سیگار می‌کشیده‌اند) و قبلاً درمان شیمی‌درمانی، بیولوژیک یا ایمونولوژیک دریافت کرده‌اند.

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; ILCP, Italian Lung Cancer Project; SWOG, South-Western Oncology Group; FACS, Follow-up After Colorectal Surgery; iPASS, Iressa Pan-Asian Study.

شیمی‌درمانی دوگانه در بیماران سالمند «مناسب (fit)» (بیماران سالمندی که بیماری همراه مازوری ندارند) و در بیمارانی با وضعیت ۲ عملکردی ECOG در مقایسه با درمان تک دارویی بقای کلی را بهبود می‌بخشد.

موضوع مورد بررسی در درمان بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته، مدت زمان مناسب شیمی‌درمانی براساس پلاتینیوم است. تعداد زیادی مطالعات بزرگ راندوم در فاز III فایده‌ای را در افزایش مدت شیمی‌درمانی بیش از چهار تا شش سیکل نیافته‌اند. در واقع مدت زمان بیشتر شیمی‌درمانی مرتبط با افزایش سمیت و اختلال در کیفیت زندگی است. به همین دلیل، درمان طولانی‌مدت (بیش از چهار تا شش سیکل) با رژیم‌های مبنی بر پلاتینیوم در بیماران با NSCLC پیشرفته توصیه نمی‌گردد. درمان نگه‌دارنده متعاقب درمان اولیه بر

1. pemetrexed
2. gemcitabine
3. thymidylate synthase
4. bevacizumab

جدول ۱۲-۱۰۷ کارآزمایی‌های درمان نگه‌دارنده

		Survival		
Group	CT	No. of Patients	OS (months)	PFS (months)
Switch Maintenance				
Fidas	Immediate docetaxel	153	12.3	5.7
	Delayed docetaxel	156	9.7	2.7
Cicleanu	Femetrexed	444	13.4	4.3
	BSC	222	10.6	2.6
Paramount	Femetrexed	472	13.9	4.1
	BSC	297	11.0	2.8
ATLAS	Bev + erlotinib	384	15.9	4.8
	Bev + placebo	384	13.9	3.8
SATURN	Erlotinib	437	12.3	2.9
	Placebo	447	11.1	2.5
Continuation Maintenance				
ECOG4599	Bev 15 mg/kg	444	12.3	6.2
	BSC	434	10.3	4.5
AVAIL	Bev 15 mg/kg	351	13.4	6.5
	Bev 7.5 mg/kg	345	13.6	6.7
	Placebo	347	13.1	6.1
POINTBREAK	Femetrexed + Bev 15 mg/kg			8.6
	Bev 15 mg/kg			6.9

پیشرفته یا عود مجدد بررسی کرد و افزایش قابل توجهی از بقای بدون پیشرفت بیماری را در بیماران تحت درمان با بواسی زوماب گزارش کرد اما در بقای کلی اثری نداشته است. کارآزمایی تصادفی شده فاز III به مقایسه کاردیوپلاتین / پمترکسد و بواسی زوماب با کاربوپلاتین / پاکلی تاکسل و بواسی زوماب به عنوان درمان مقدماتی در بیماران NSCLC عودکننده یا غیرسنگفرشی پیشرفت پرداخت و هیچ تفاوت قابل توجهی را در بقای بدون پیشرفت یا بقای کلی میان گروه‌های درمانی مشاهده نکرد. بنابراین کاربوپلاتین / پاکلی تاکسل و بواسی زوماب یا کاربوپلاتین / پمترکسد و بواسی زوماب رژیم‌های مناسبی برای درمان خط اول بیماران مرحله NSCLC IV غیرسنگفرشی هستند. قابل توجه آن‌که، تعدادی مهارکننده VEGFR با ساختار مولکولی کوچک وجود دارند، که تأثیر این VEGFR TKIs در درمان NSCLC ثابت نشده است.

درمان نگه‌دارنده در NSCLC متاستاتیک

شیمی درمانی نگه‌دارنده در بیماران غیرپیشرونده (بیمارانی که پاسخ کامل یا نسبی یا بیماری با ثبات دارند) موضوع مورد بحث در درمان NSCLC است. از لحاظ کلی دو نوع استراتژی برای درمان نگه‌دارنده وجود دارد: (۱) درمان نگه‌دارنده تعویضی (switch)، که در آن بیماران ۴ تا ۶ دوره شیمی درمانی بر پایه پلاتینیوم دریافت می‌کنند و سپس به یک رژیم کاملاً متفاوت تغییر می‌یابند. و (۲) درمان نگه‌دارنده استمراری (continuation)، که در آن پس از ۴ تا ۶ دوره شیمی درمانی بر پایه پلاتینیوم، داروی پلاتینیوم قطع

ولی داروی همراه با آن ادامه داده می‌شود (جدول ۱۲-۱۰۷). دو مطالعه، شیمی درمانی نگه‌دارنده تعویضی تک دارویی با دوسی تاکسل یا پمترکسد در بیمار غیر پیش‌رونده متعاقب شیمی درمانی خط اول بر پایه پلاتینیوم را مورد ارزیابی تعویضی تک دارویی با دوسی تاکسل یا پمترکسد در بیمار غیر پیش‌رونده متعاقب شیمی درمانی خط اول بر پایه پلاتینیوم را مورد ارزیابی قرار دادند. هر دو کارآزمایی بیماران را در دو بخش تصادفی نمودند شامل درمان تک دارویی یک مرتبه‌ای، در مقابل مشاهده، و پیشرفت را در بقای فاقد پیشروی و بقای کلی مورد بررسی قرار دادند. در هر دو کارآزمایی، بخش عمده‌ای از بیماران در گروه مشاهده درمان با داروی تحت بررسی را به محض پیشرفت بیماری دریافت نکردند؛ ۳۷٪ بیماران تحت بررسی هرگز دوسی تاکسل را در مطالعه دوسی تاکسل دریافت نکردند و ۸۱٪ بیماران هرگز پمترکسد را در مطالعه پمترکسل نگرفتند. در مطالعه درمان نگه‌دارنده با دوسی تاکسل در مقابل مشاهده، بقا مشابه گروه درمان از زیرمجموعه بیمارانی بود که در پیشرفت بیماری دوسی تاکسل دریافت کردند که این امر نشان‌دهنده‌ی دارویی فعال در NSCLC است. این اطلاعات برای مطالعه پمترکسد در دسترس نیست. دو کارآزمایی اضافه، به ارزیابی درمان نگه‌دارنده تعویضی با ارلوتینیب (erlotinib) بعد از شیمی درمانی بر پایه پلاتینیوم در بیماران با NSCLC پیشرفته پرداختند و بهتر شدن بقای فاقد پیشرفت و بقای کلی را در گروه درمان ارلوتینیب گزارش نمودند. اخیراً، درمان نگه‌دارنده با پمترکسد یا ارلوتینیب متعاقب شیمی درمانی بر پایه پلاتینیوم در بیمارانی با NSCLC پیشرفته توسط FDA ایالات متحده تأیید شده است. هر چند درمان نگه‌دارنده بدون سمیت نیست و در این زمان باید براساس شرایط فردی بیمار مدنظر قرار گیرد.

درمان‌های هدفمند برای انتخاب گروه مولکولی

NSCLC از آنجایی که سودمندی داروهای شیمی درمانی سمی قدیمی در NSCLC یک نواخت می‌ماند، نیازی حیاتی برای تعیین یک استراتژی درمانی اصلی وجود دارد. این استراتژی‌های اصلی به مقدار زیادی بر پایه‌ی مشخص نمودن جهش‌های سوماتیک محرک در تومور است. این جهش‌های محرک در ژن‌های رمزدهنده پروتئین‌های پیام‌ده رخ می‌دهد که وقتی انحراف می‌یابند، شروع و ادامه حیات سلول‌های تومور را تحریک می‌کنند. نکته‌ی مهم

است. همانند EGFR، بازآرایی ALK به طور عمده (نه به صورت انحصاری) با سن پایین تر، سیگاری‌های سبک (>۱۰ بسته - سال) و غیرسیگاری‌ها، و بافت‌شناسی آدنوکارسینوم مرتبط است. قابل توجه آن‌که، بازآرایی ALK در ابتدا در سال ۲۰۰۷ تعریف شد و در سال ۲۰۱۱ اولین مهارکننده ALK یعنی کریزوتینیب (crizotinib) تأییدیه FDA را برای بیماران کانسر ریه که حامل بازآرایی ALK هستند دریافت کرد.

علاوه بر EGFR و ALK، سایر جهش‌های محرک با توالی‌های مختلف در NSCLC شناسایی شده است که شامل KRAS، BRAF، PIK3CA، NRAS، AKT1، MET، MEK1 (MAP2K1)، ROS1، و RET هستند. جهش‌های KRAS GTPase در حدود ۲۰٪ آدنوکارسینوماهای ریه یافت می‌شود. تا حال هیچ مهارکننده‌ی کوچک مولکولی نبوده که به صورت اختصاصی KRAS جهش‌یافته را مورد هدف قرار دهد. هر یک از جهش‌های محرک دیگر در کمتر از ۱ تا ۳ درصد آدنوکارسینوماهای ریه رخ می‌دهد. میزان عظیمی از جهش‌های محرک متقابلاً منحصر به فرد بوده و مطالعاتی بالینی برای یافتن مهارکننده‌های اختصاصی آن‌ها در دست است. برای مثال ومورافنیب (vemurafenib) مهارکننده‌های BRAF و کابوزانیتیب (cabozniti) مهارکننده RET تأثیر مثبتی را به ترتیب در بیماران کانسر ریه‌ی حامل جهش‌های BRAF یا الحاق ژنی RET نشان داده‌اند. بیش تر این جهش‌ها در آدنوکارسینوم وجود دارد؛ هرچند جهش‌هایی که ممکن است به درمان‌های هدفمند آتی در کارسینوم سلول سنگفرشی مرتبط باشد در حال تشخیص است. به علاوه تلاش‌های تحقیقاتی فعالی در جهت تعیین جهش‌های قابل هدف‌گذاری در کانسر ریه و تعیین مکانیسم‌های مقاومت اکتسابی به مهارکننده‌های کوچک مولکول مورد استفاده در درمان بیماران NSCLC در دست انجام است.

شیمی‌درمانی خط دوم و بعد درمان خط دوم در NSCLC پیشرفته تقریباً هرگز توصیه نمی‌شد تا آن‌که یک مطالعه ریشه‌ای در سال‌های ۲۰۰۰ نشان داد که دوستاکسل (docetaxel) بقا را در مقایسه با درمان حمایتی تنها افزایش می‌دهد. با پیشرفت رژیم‌های شیمی‌درمانی خط اول، تعداد

آن‌که، جهش‌های محرک به عنوان پاشنه آشیل تومور در نظر گرفته می‌شوند زیرا که محصول ژنی آن‌ها می‌تواند از نظر درمانی به وسیله مهارکننده‌هایی با ساختار مولکولی کوچک مورد هدف قرار گیرد. برای مثال، جهش‌های EGFR در ۱۵-۱۰٪ بیماران آمریکای شمالی با NSCLC مشخص گردید. جهش‌های EGFR با سنین کمتر، سیگاری‌های سبک (>۱۰ بسته - سال) و غیرسیگاری‌ها، و بافت‌شناسی آدنوکارسینوما مرتبط است. حدود ۹۰٪ این جهش‌ها شامل حذف‌های اکزون ۱۹ و نقطه L858R اکزون ۲۱ در زنجیره EGFR TK است که منجر به بیش‌فعالی فعالیت کیناز EGFR و پیام‌دهی downstream می‌شود. تومورهای ریه که حاصل جهش‌های فعال‌ساز در زنجیره TK1‌های کیناز هستند حساسیت بالایی را به EGFR TK1‌های کوچک مولکول نشان می‌دهند. ارلوتینیب و آفاتینیب، TK1‌های کوچک مولکول مورد تأیید FDA هستند که EGFR را مهار می‌کنند. خارج از ایالات متحده، جفیتینیب (gefitinib) نیز در دسترس است. تعدادی از مطالعات بزرگ، بین‌المللی فاز III، در بیماران NSCLC با جهش EGFR مثبت که با PGFR TK1 درمان شده‌اند در مقایسه با رژیم درمانی شیمی‌درمانی اولیه میزان پاسخ، بقای فاقد پیشرفت، و بقای کلی بهتری را نشان می‌دهند (جدول ۱۳-۱۰۷). همچنین میزان پاسخ به درمان EGFR TK1 به طور واضحی در بیماران تومور ریه که حامل جهش‌های فعال‌سازی زنجیره EGFR کیناز هستند، بالاتر است. مهارکننده EGFR TK ارلوتینیب مورد تأیید FDA برای درمان خط دوم و سوم در بیماران با NSCLC پیشرفته، بدون توجه به ژنوتیپ تومور است. علت این ناهمخوانی مشخص، این است که ارلوتینیب در ابتدا برای کانسر ریه قبل از کشف جهش‌های فعال‌ساز EGFR مورد ارزیابی قرار گرفت. در حقیقت، جهش‌های EGFR در آغاز کانسر ریه با مطالعه بیمارانی که تومور آن‌ها پاسخ دراماتیک به این دارو داشتند، شناسایی شد. با سیر سریع اکتشافات علمی، جهش‌های محرک بیش‌تری در کانسر ریه شناسایی شد و از نظر درمانی مورد هدف قرار گرفت و نتایج مؤثری داشت. برای مثال بازآرایی کروموزومی دربرگیرنده ژن کیناز لنفوم آناپلاستیک (ALK) بر روی کروموزوم ۲ در حد ۳ تا ۷٪ موارد NSCLC شناسایی شد. نتیجه این بازآرایی AKL، بیش‌فعالی زنجیره AIKTK

جدول ۱۳-۱۰۷ نتایج فاز III کار زمایی‌های مقایسه کننده شیمی درمانی و EGFR TK1 خط اول در بیماران با جهش مثبت EGFR

Study	Therapy	No. of Patients	ORR (%)	PFS (months)
IPASS	CbP	129	47	6.3
	Gefitinib	132	71	9.3
EURTAC	CG	87	15	5.2
	Erlotinib	86	58	9.7
OPTIMAL	CG	72	36	4.6
	Erlotinib	82	83	13.1
NEJ002	CG	114	31	5.4
	Gefitinib	114	74	10.8
WJTCG3405	CD	89	31	6.3
	Gefitinib	88	62	9.2
LUX LUNG 3	CP	115	23	6.9
	Afatinib	230	56	11.1

ریه، کانسر سلول کلیوی (RCC) و ملانوم ایجاد می‌کند. بسیاری از این پاسخ‌ها زمانی بسیار طولانی می‌طلبند (یعنی <۱ سال). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال لیگاند PD-1 (anti-PDL-1) که ممکن است بر روی سلول تومور ظاهر یابد، مشخص شده است که می‌توانند پاسخ‌هایی را در بیماران ملانوم و کانسر ریه ایجاد نمایند. مطالعات مقدماتی در ملانوم بیان می‌کند که ترکیب اپیلی موماب و نیوولوماب می‌توانند میزان پاسخ بیش‌تری را در مقایسه با هر یک از داروها به تنهایی، ایجاد نماید. استراتژی مشابهی در بیماران SCLC مورد بررسی است. ارزیابی بیش‌تر این داروها در هر دو مورد NSCLC و SCLC، همراه شیمی‌درمانی در حال حاضر مورد تأیید است و با داروهای هدفمند، در حال انجام است.

مراقبت حمایتی هیچ بحثی در مورد استراتژی‌های درمانی بیماران با کانسر پیشرفته ریه بدون توجه به مراقبت حمایتی کامل نمی‌شود. همگام با پیشرفت‌های شیمی‌درمانی و درمان هدفمند، مطالعه‌ای محوری وجود داشت که نشان داد که جمع‌بندی زودهنگام درمان تسکینی با استراتژی درمان استاندارد هم کیفیت زندگی و هم خلق بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته ریه را بهتر می‌کند. کنترل تهاجمی علائم و درد جزء مهمی از درمان بهینه این بیماران است.

درمان سرطان سلول کوچک ریه

جراحی برای بیماران مستعد سرطان سلول کوچک ریه

SCLC بیماری شدیداً تهاجمی است که دارای زمان دو برابر شدن سریع، نسبت بالای رشد، ایجاد بیماری منتشر در مراحل اولیه و پاسخ شدید به شیمی‌درمانی خط اول و رادیاسیون است. برداشت جراحی معمولاً برای بیماران توصیه نمی‌گردد زیرا حتی در بیماران مبتلا به SCLC محدود، میکرومتاستازهای پنهان وجود دارد. اگرچه، گایدلاین‌های طبابت مبتنی بر شواهد کالج آمریکایی پزشکان قفسه صدری، جداسازی جراحی را در مقابل درمان غیرجراحی در بیماران SCLC با بیماری بالینی مرحله I، البته پس از ارزیابی کلی برای یافتن متاستازهای دوردست و بررسی مرحله تهاجم به مدیاستن (درجه 2C) توصیه می‌کند. بعد از جداسازی، این بیماران باید شیمی‌درمانی

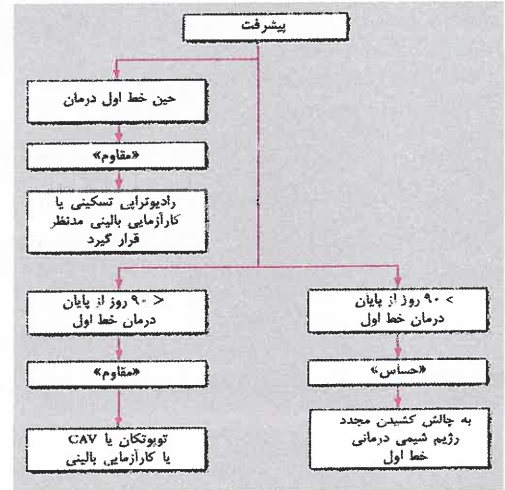
قابل توجهی از بیماران در صورت عود بیماری، شرایط عملکردی مناسب را حفظ کرده و تمایل به درمان بیش‌تر دارند. اخیراً داروهای متعددی به عنوان خط دوم درمان NSCLC مورد تأیید FDA هستند که شامل دوستاکسل، پمترکسد، ارلوتینیب (تأیید شده به عنوان خط دوم درمان بدون توجه به ژنوتیپ تومور)، و کریزوتینیب (تنها برای بیماران با کانسر ریه و جهش ALK) می‌باشند. عموماً سودمندی بقا برای هر یک از این داروها در بیمارانی با شرایط عملکردی خوب بهتر درک می‌شود.

ایمنی‌درمانی برای بیش از ۳۰ سال، تحقیقات در مورد واکسن و ایمنی درمانی در کانسر ریه حاصل اندکی در بر داشته است. اخیراً هرچند این استنباط براساس نتایج دستیابی ابتدایی مطالعاتی که از آنتی‌بادی‌های منوکلونال استفاده می‌کنند (ایمنی ضد تومور را از طریق بلاک نقطه‌ای آغازین ایمنی، فعال می‌کنند) تغییر کرده است. برای مثال اپیلی موماب [ipilimumab] آنتی‌مونوکلونال که بر آنتی‌ژن ۴ نفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) معطوف شده است) در ترکیب با پاکلی تاکسل به همراه کربوپلاتین در بیماران SCLC و NSCLC هم‌زمان مورد مطالعه قرار گرفت. سودمندی افزودن اپیلی موماب به رژیم ترکیبی بعد از چندین دوره شیمی‌درمانی اندک بوده و از لحاظ آماری قابل توجه نیست. کارآزمایی تصادفی شده فاز III در SCLC در مسیری است که این اطلاعات را با ارزش می‌کند. آنتی‌بادی‌های مربوط به گیرنده 1 مرگ برنامه‌ریزی شده سلول T (PD-1) شامل نیوولوماب (nivolumab) و پمبرولی زوماب (pembrolizumab) نشان داده‌اند که پاسخ‌هایی را در کانسر

این بیماران بیماری مقاوم به شیمی درمانی دارند. در صورتی که عود بعد از سه ماه از درمان اولیه رخ دهد، بیماری حساس است و در کل بقای کلی بهتری دارند. بیماران مبتلا به بیماری حساس بیشترین میزان پاسخ به شیمی درمانی خط دوم را دارند (شکل ۷-۱۰۷). توپوتکان^۵ تنها عامل مورد تأیید FDA با فعالیت متوسط به عنوان خط دوم درمان در بیماران با SCLC است. در یک کارآزمایی تصادفی شده، ۱۴۱ بیمار که کاندید شیمی درمان وریدی بیش تری نبودند به صورت تصادفی توپوتکان خوراکی با بهترین مراقبت حمایتی را دریافت کردند. میزان پاسخ به توپوتکان خوراکی ۷٪ بود، بقای کلی به طور قابل توجهی در بیمارانی که شیمی درمانی دریافت کردند بهتر بود (میانگین زمان بقای ۲۶ هفته در مقابل ۱۴ هفته؛ $P=0/01$). علاوه بر این بیمارانی که توپوتکان دریافت می کنند سیر کاهشی کیفیت زندگی آهسته تری نسبت به آنهایی دارند که شیمی درمانی دریافت نمی کنند. داروهای دیگر با سطح محدود فعالیت در شرایط خط دوم شامل ایرینوتکان، پاکلی تاکسل، دوستاکسل، وینورلین، اتوپوسید خوراکی، و جمستابین است. واضحاً درمان های جدید برای این بیماری شایع بسیار ضروری است.

درمان رادیاسیون قفسه سینه

درمان رادیاسیون قفسه سینه (TRT) جزء استاندارد از درمان بیماران مراحل پایین SCLC و سطح عملکردی خوب است. متاآنالیزها نشان می دهد که شیمی درمانی به همراه رادیاسیون قفسه سینه بقای ۳ ساله را حدود ۵٪ بهتر می کند زمانی که با شیمی درمانی تنها مقایسه می شود. هرچند متأسفانه بقای ۵ ساله در حدود ۱۰ تا ۱۵٪ موارد پایین می ماند. به طور معمول TRT با شیمی درمانی سیس پلاتین و اتوپوسید به دلیل سمیت بالا (در مقایسه با رژیم شیمی درمانی حاوی آنتراسیکلین) ترکیب می شود. همان طور که در NSCLC پیشرفته به صورت موضعی دیده می شود، شیمی پرتودرمانی همزمان مفیدتر از شیمی پرتودرمانی متوالی است ولی با ازوفازیت و سمیت هماتولوژیک بسیار بیش تری همراه است. به طور ایده آل TRT باید با دو دوره اول شیمی درمانی تجویز شود زیرا تجویز دیر تر تأثیر بسیار کمتری دارد. اگر به دلیل مناسب نبودن یا دسترسی این رژیم



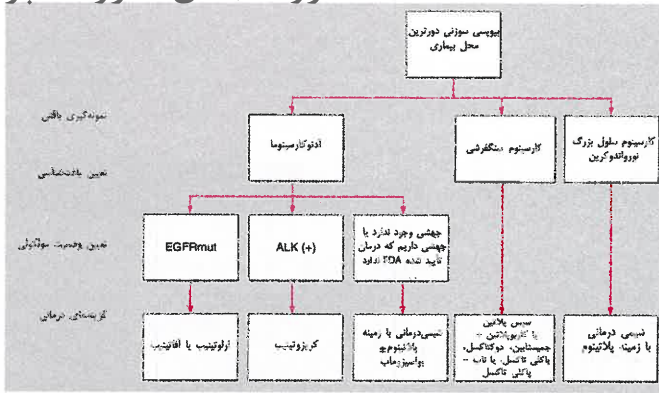
شکل ۷-۱۰۷ مدیریت سرطان ریه سلول کوچک راجعه (SCLC). CAV، سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، و وین کریستین.

ادجوانت بر پایه پلاتینیوم (درجه ۱C) دریافت کنند. در صورتی که تشخیص بافت شناسی SCLC در بیماران براساس ارزیابی نمونه جراحی صورت گیرد، این بیماران باید شیمی درمانی استاندارد SCLC را دریافت کنند.

شیمی درمانی

شیمی درمانی به میزان قابل توجهی بقا را در بیماران مبتلا به SCLC افزایش می دهد. شیمی درمانی همراه با پلاتینیوم (سیس پلاتین یا کاربوپلاتین) و اتوپوساید یا ایرینوتکان برای ۴ تا ۶ دوره جزء اصلی درمان است و طی سه دهه تغییر نیافته است. سیکلوفسفامید^۱، دوکسوروبیسین^۲ (آدریامایسین)^۳ و وین کریستین^۴ (CAV) ممکن است جایگزینی در بیمارانی باشد که نمی توانند رژیم بر پایه پلاتینیوم را تحمل کنند. با وجود میزان پاسخ به درمان خط اول که ۸۰٪ است، بقای میانگین در بیماران با بیماری محدود (LD) ۱۲ تا ۲۰ ماه و در بیماران با بیماری گسترده (ED) ۷ تا ۱۱ ماه است. بدون در نظر گرفتن گستره بیماری، اکثر بیماران دچار عود می گردند و بیماری مقاوم به شیمی درمانی پیدا می کنند. تنها ۱۲-۶٪ بیماران مبتلا به بیماری محدود و ۲٪ بیماران مبتلا به بیماری گسترده (ED-SCLC) بیش از پنج سال زندگی می کنند. پیش آگهی در بیماران با عود طی ۳ ماه اولیه درمان بسیار ضعیف است.

1. cyclophosphamide
2. doxorubicin
3. adriamycin
4. vincristine
5. Topotecan
6. thoracic radiation therapy



شکل ۸-۱۰۷ رویکرد به درمان خط اول در یک بیمار با درجه ۴ سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC). EGFR mutation μ mut، سازمان غذا و دارو

داده است و بقای بدون بیماری و بقای کلی را در مقایسه با درمان رادیاسیون طولانی کرده است. سمیت طولانی مدت شامل نقص در شناخت به دنبال PCI گزارش شده است و تمایز آن از اثرات شیمی درمانی یا افزایش سن دشوار است.

چکیده

درمان NSCLC تغییرات زیادی در چند دهه قبل داشته است. به مقدار کم تر این حالت در مورد SCLC هم صادق است. برای بیماران در مرحله ابتدایی بیماری، پیشرفت هایی رخ داده و در رادیوتراپی و عمل های جراحی و همچنین در درمان های سیستمیک به مقدار زیادی پیش آگهی را در این دو بیماری بهتر کرده است. در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته، پیشرفت های شگرف مربوط به درک ژنتیک تومور منجر به ایجاد مهارکننده های هدفمندی شده که به صورت اختصاصی بر پایه پروفایل مولکولی تومور طراحی شده اند. علاوه بر این، افزایش درک چگونگی فعال سازی سیستم ایمنی برای تحریک ایمنی ضد توموری نویدبخش استراتژی درمانی برای بیماران مبتلا به کانسر پیشرفته ریه بوده است. در **شکل ۸-۱۰۷** الگوریتم پیشنهادی ما برای رویکرد درمانی بیماران مرحله IV NSCLC آمده است. هرچند حقیقت، تعداد زیاد بیمارانی است که با درمان های هدفمند یا شیمی درمانی در نهایت دچار مقاومت شده و انگیزه های قوی را برای تحقیق بیش تر و ثبت بیماران در کارآزمایی های بالینی در این سطوح به سرعت در حال رشد، فراهم آورده است.

را نمی توان پیشنهاد داد، TRT باید به دنبال شیمی درمانی القایی تجویز شود. با توجه به شکست TRT، $1/5$ Gy پر تودرمانی شکسته شده دو بار در روز نشان داده است که در بیماران LD-SCLC بقا را بهبود می بخشد ولی با میزان بالاتری از اذیت درجه ۳ و سمیت ریوی همراه است. همچنین می توان رادیوتراپی را به صورت روزانه با دوز تا 70 Gy همزمان با شیمی درمانی بر پایه سیس پلاتین انجام داد، هیچ اطلاعاتی در حمایت از تشابه این رویکرد در مقایسه با 45 Gy دو بار در روز پر تودرمانی وجود ندارد. بنابراین رژیم استاندارد اخیر 45 Gy که به صورت شکست های $1/5$ Gy تجویز می شود، به صورت ۲ بار در روز و برای ۳۰ روز با رژیم های دوز بالا در دو کارآزمایی فاز III مقایسه شدند (یکی در ایالات متحده و یکی در اروپا). بیماران می بایست برای شیمی رادیوتراپی همزمان براساس شرایط عملکردی خوب و ذخیره ریوی مناسب انتخاب شوند. نقش رادیوتراپی در ED-SCLC به مقدار زیادی به تسکین علایم مرتبط با تومور، مانند درد استخوانی و انسداد برونش محدود می شود.

رادیاسیون پروفیلکتیک کرایال

رادیاسیون پروفیلکتیک کرایال (PCI) باید در تمام بیماران با بیماری LD-SCLC و ED-SCLC که به درمان اولیه پاسخ داده اند به کار رود. یک متاآنالیز شامل ۷ مطالعه و ارزیابی ۹۸۷ بیمار مبتلا به بیماری LD-SCLC که درمان و بهبود کاملی به دنبال شیمی درمانی اولیه دریافت کرده اند، است و نشان داده است که $4/5\%$ بهبود در بقای کلی بیماران تحت درمان با PCI وجود داشته است. در بیماران مبتلا به بیماری ED-SCLC که به شیمی درمانی خط اول پاسخ داده اند، PCI عود متاستازهای علامت دار ریوی را کاهش

بخش سوم

اختلالات دستگاه تنفسی

حالت نباتی تحت تغذیه وریدی قرار گرفته، بسیار متفاوت است. به علاوه، وجود عوامل خطر ساز برای عفونت MDR، امکان بروز پنومونی با میکروب های معمول عفونت اکتسابی از اجتماع (CAP) را رد نمی کند.

در این فصل راجع به پنومونی در بیمارانی صحبت می کنیم که مشکلات ایمنی ندارند. پنومونی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید (آن هایی که با سایر گروه های بیماران که در این فصل مدنظر است تداخل دارند) به صورت جداگانه (فصل های ۱۰۴، ۱۶۹، ۲۲۶) بحث شده است.

پاتوفیزیولوژی

پنومونی، حاصل تکثیر میکروب های بیماریزا در سطح حبابچه ها و پاسخ میزبان به این میکروب ها است. میکروارگانیسم ها از چندین راه به دستگاه تنفسی تحتانی می رسند. متداول ترین راه، آسپیراسیون از اوروفارنکس (حلقی بینی) است. آسپیراسیون کم حجم به وفور در هنگام خواب (به ویژه در سالمندان) و در بیمارانی که کاهش سطح هوشیاری دارند رخ می دهد. بسیاری از عوامل بیماریزا توسط قطرات آلوده استنشاق می شوند. بندرت عامل پنومونی از طریق خون به ریه می رسد (مثلاً در اندوکاردیت دریچه سه لته)، یا به طریق مجاورتی از فضای آلوده مدیاستن یا جنب (پلور) به ریه گسترش می یابد.

عوامل مکانیکی نقش مهمی در دفاع میزبان دارند. موها و شاخک های بینی، ذرات درشت را پیش از ورود به مجاری تنفسی تحتانی، از هوای تنفسی می زدایند. همچنین سیستم پاکسازی مخاطی - مژکی و عوامل ضداکتری موضعی در لایه پوششی راه های هوایی، عوامل بیماری زا را در شاخه های درخت تراکتوبرونشیال کشته یا حذف می کنند. رفلکس عقی زدن (gag) و مکانیسم سرفه، اهمیت زیادی در مقابله با آسپیراسیون دارند. به علاوه، فلور طبیعی متصل به سلول های مخاطی اوروفارنکس، که اجزای آن به طور قابل توجهی ثابت است، مانع از اتصال باکتری های بیماری زا شده و در نتیجه خطر پنومونی ناشی از باکتری های مهاجم تر را کم می کند.

پنومونی

۱۵۳

Lionel A. Mandell,
Richard G. Wunderink

تعریف

پنومونی، عفونت پارانشیم ریه است. با آنکه پنومونی از علل مهم مرگ و میر و ناتوانی است، اما اغلب درست تشخیص داده نشده و درمان نمی شود، و کمتر مورد ظن قرار می گیرد. در گذشته، پنومونی را معمولاً به انواع اکتسابی از اجتماع (CAP)، اکتسابی از بیمارستان (HAP) یا مرتبط با ونتیلاتور (VAP) تقسیم بندی می کردند. اما در دو دهه اخیر، بیمارانی که (پنومونی) مراجعه می کردند، اغلب مبتلا به چندین عامل بیماری زای مقاوم به دارو (MDR^۱) بودند، وضعیتی که در سابق فقط با پنومونی اکتسابی از بیمارستان دیده می شد. عواملی که موجب این پدیده شده اند عبارت اند از: تولید و استفاده گسترده از آنتی بیوتیک های خوراکی قوی، مرخص کردن زود هنگام بیماران حاد از بیمارستان و فرستادن آنها به منزل یا تسهیلات درمان سرپایی، استفاده سرپایی بیشتر از آنتی بیوتیک های وریدی، پیرشدن کلی جمعیت، و بهره گیری گسترده تر از درمان های تعدیل کننده ایمنی. با توجه به نقش عوامل MDR یک گروه جدید پنومونی به نام پنومونی مرتبط با مراقبت بهداشتی (HCAP) از پنومونی اکتسابی از جامعه جدا شده است. وضعیت های مرتبط با HCAP و عوامل احتمالی در جدول ۱-۱۵۳ آمده اند.

نظام طبقه بندی جدید، از جهت طراحی راهبردهای آنتی بیوتیک درمانی تجربی مفید بوده است، اما چندان بی عیب هم نیست. برای مثال، همه میکروب های مقاوم به چند دارو (MDR) در ارتباط با عوامل خطر ساز نیستند (جدول ۱-۱۵۳). علاوه بر این، در HCAP عوامل خطر ساز متعددی گنجانده شده اند و لذا هر بیمار را باید به طور جداگانه براساس شرایط خودش در نظر گرفت. برای مثال، خطر ایجاد عفونت با میکروب های MDR برای بیمار دمانسی مقیم آسایشگاه که به تنهایی قادر است لباس بپوشد، راه برود و غذا بخورد، با بیماری که تراکتوستومی شده و از مدت ها قبل در

جدول ۱-۱۵۳ وضعیت‌های بالینی مربوط به پنومونی مرتبط با مراقبت بهداشتی و عوامل بیماری‌زای احتمالی

عوامل بیماری‌زا				وضعیت بالینی
انتروباکتریاسه MDR	گونه‌های آسیتوباکتر	پسودوموناس آئروژینوزا	MRSA	
×	×	×	×	بستری شدن ≤ 48 ساعت
×	×	×	×	بستری شدن ≤ 2 روز در ۳ ماه اخیر
×	×	×	×	اقامت در آسایشگاه سالمندان یا مراکز مشابه
×		×		آنتی‌بیوتیک درمانی در ۳ ماه اخیر
			×	دیالیز مزمن
			×	سرم درمانی در منزل
			×	مراقبت از زخم در منزل
×			×	هم‌خانه مبتلا به عفونت MDR

MDR = مقاوم به چند دارو، MRSA = استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین

تنفسی حاد (ARDS) می‌باشد، هرچند در پنومونی، نشأت مویرگی به صورت موضعی است (حداقل در مراحل ابتدایی). در این حالت حتی اریتروسیت‌ها می‌توانند از غشای حبابچه‌ای - مویرگی عبور کرده و موجب هموپتیژی شوند. نشأت مویرگی موجب پرشدگی حبابچه‌ها^۱ می‌شود که با نمای ارتشاح در پرتونگاری ریه، صدای رال در سمع ریه، و هیپوکسمی همراه است. به‌علاوه برخی از باکتری‌های بیمارزا مانع از انقباض طبیعی رگ‌ها در حالت هیپوکسمی (به دلیل پرشدگی حبابچه‌ها) می‌شوند، و این تداخل می‌تواند هیپوکسمی شدیدی ایجاد کند. افزایش رانۀ تنفسی در سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) (فصل ۳۲۵) منجر به آلکالوز تنفسی می‌شود. کاهش اتساع‌پذیری ریه به دلیل نشأت مویرگی، هیپوکسمی، افزایش رانۀ تنفسی، افزایش ترشحات، و گاه برونکواسپاسم ناشی از عفونت، همگی موجب تنگی نفس می‌شوند. اگر تغییر در قابلیت‌های مکانیکی ریه آن‌قدر شدید باشد که موجب کاهش حجم و اتساع‌پذیری ریه و شنت درون ریوی خون شود، می‌تواند به نارسایی تنفسی و مرگ بیمار بیانجامد.

آسیب‌شناسی

روند پنومونی کلاسیک شامل مجموعه‌ای از تغییر و تحولات

در مواقعی که این سدهای دفاعی مؤثر واقع نشده یا میکروارگانیسم‌ها به قدری کوچک‌اند که تا سطح حبابچه‌ها می‌رسند، ماکروفاژهای مقیم حبابچه‌ها با تسلط کامل برای پاکسازی و کشتن عوامل بیماری‌زا اقدام می‌کنند. پروتئین‌های موضعی (مانند پروتئین‌های سورفاکتانت A و D) که خاصیت اپسونیزه کردن ذاتی داشته یا فعالیت ضدباکتری یا ضدویروس دارند به ماکروفاژها یاری می‌رسانند. میکروب‌های محاصره شده، توسط ماکروفاژها، از طریق سیستم بالابر مخاطی - مژکی یا رگ‌های لنفی حذف شده و دیگر توان عفونت‌زایی ندارند. پنومونی بالینی تنها زمانی بروز می‌کند که ظرفیت ماکروفاژهای حبابچه‌ای برای بلع یا کشتن میکروارگانیسم‌ها اشباع شود. در این حالت، ماکروفاژهای حبابچه‌ای پاسخ التهابی را آغاز می‌کنند تا دفاع‌های دستگاه تنفسی تحتانی را دامن بزنند. این پاسخ التهابی میزبان است که سندرم بالینی پنومونی را ایجاد می‌کند نه تکثیر میکروارگانیسم‌ها. آزادسازی میانجی‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ (IL-1) و عامل نکروز تومور (TNF) موجب تب می‌شود. کموکین‌ها مانند IL-8 و عامل محرک کولونی گرانولوسیت، موجب آزادسازی نوتروفیل‌ها و جذب آنها به ریه می‌شوند که با لکوسیتوز محیطی و افزایش ترشحات چرکی ریه همراه است. آزادشدن میانجی‌های التهابی از ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها تازه‌وارد، موجب افزایش تراوایی مویرگ‌های حبابچه‌ای می‌شود که مشابه سندرم زجر

است.

این الگو بیشتر برای پنومونی پنوموکوکی شرح داده شده است و ممکن است برای عوامل سببی دیگر به ویژه ویروس‌ها یا پنومونی پنوموسیستیس قابل تعمیم نباشد. در VAP (پنومونی مرتبط با ونتیلاتور)، برونشیت تنفسی ممکن است پیش از ایجاد ارتشاح واضح در پرتونگاری رخ دهد. پنومونی‌های بیمارستانی به دلیل مکانیسم میکروآسپیراسیون، بیشتر الگوی برونکوپنومونی دارند، حال آنکه پنومونی باکتریال اکتسابی از اجتماع اغلب بالگوی لوبار همراه است. پنومونی‌های ویروسی و پنوموسیستیس، به رغم نمایی که در پرتونگاری دارند، بیشتر ماهیت حبابچه‌ای دارند و کمتر با فرایندهای بینابینی همراه‌اند.

پنومونی اکتسابی از اجتماع

فهرست طولانی عوامل سبب‌شناختی بالقوه در CAP شامل

باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها می‌باشد. عوامل بیماری‌زایی که به تازگی شناخته شده‌اند شامل هانتاویروس‌ها، متانپنوموویروس‌ها، و کروناویروس مسبب سندرم زجر تنفسی حاد شدید (SARS)، و سویه‌هایی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) است که از راه اجتماعی کسب می‌شوند. البته اغلب موارد CAP در اثر چند عامل نسبتاً محدود رخ می‌دهند (جدول ۲-۱۵۳). هرچند استرپتوکوک پنومونیه شایع‌ترین عامل است، سایر ارگانیسم‌ها نیز با توجه به عوامل خطر ساز بیمار و شدت بیماری باید در نظر گرفته شوند. در اغلب موارد، بهتر است هم به باکتری‌های بیماری‌زای «معمول» و هم به ارگانیسم‌های «غیرمعمول»^۱ به عنوان علل احتمالی فکر کرد. باکتری‌های «معمول» شامل استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، و (در برخی بیماران) استافیلوکوک اورئوس، و باسیل‌های گرم منفی همچون کلبسیلا پنومونیه و پسودوموناس آئروژینوزا می‌باشند. ارگانیسم‌های «غیرمعمول» شامل میکوپلازما پنومونیه، کلامیدیا پنومونیه (در بیماران سرپایی)، گونه‌های لژیونلا (در بیماران

عزل میکروبی پنومونی اکتسابی از اجتماع، براساس محل مراقبت از بیمار

جدول ۲-۱۵۳

بیماران بستری		
بیماران سربازی	بخش عادی	بخش ICU
استرپتوکوک پنومونیه	استرپتوکوک پنومونیه	استرپتوکوک پنومونیه
میکوپلازما پنومونیه	میکوپلازما پنومونیه	استافیلوکوک اورئوس
هموفیلوس آنفلوانزا	هموفیلوس آنفلوانزا	گونه‌های لژیونلا
کلامیدوفیل	گونه‌های لژیونلا	باسیل‌های گرم منفی
ویروس‌های تنفسی *	ویروس‌های تنفسی *	هموفیلوس آنفلوانزا

توجه: عوامل بیماری‌زا برحسب کاهش فراوانی مرتب شده‌اند. ICU، واحد

مراقبت ویژه

* ویروس‌های آنفلوانزا A و B، متانپنوموویروس انسانی، آدنوویروس‌ها، ویروس‌های سن‌سی تیال تنفسی، ویروس‌های پاراآنفلوانزا

پاتولوژیک است. مرحله اول ادم است که شامل تجمع آگزودای پروتئینی - و اغلب باکتری‌ها - در حبابچه‌ها است. این مراحل بندرت در نمونه‌گیری‌های بالینی یا کالبدشکافی مشاهده می‌شوند زیرا به سرعت جای خود را به مرحله کبدی‌سازی قرمز^۱ می‌دهد. این مرحله، نام خود را مدیون اریتروسیت‌های موجود در آگزودای پرسلول درون حبابچه‌ای می‌باشد، اما در این آگزودا نوتروفیل‌ها نیز حضور دارند و از نقطه نظر دفاع میزبان حائز اهمیت‌اند. گاه در این مرحله، باکتری‌ها در کشت نمونه‌های گرفته شده از حبابچه‌ها دیده می‌شوند. در مرحله سوم به نام کبدی‌سازی خاکستری، دیگر اریتروسیت‌های جدید از عروق نشت نمی‌کنند. آنها که قبلاً نشت کرده بودند، تخریب و تجزیه می‌شوند در این مرحله، حضور نوتروفیل‌ها چشمگیر است، رسوب فیبرین فراوانی به چشم می‌خورد و باکتری‌ها ناپدید شده‌اند. به موازات این مرحله، عفونت با موفقیت کنترل شده و تبادل گازی بهبود می‌یابد. در مرحله پایانی به نام پاک‌سازی^۲، ماکروفاژها سلول غالب در فضای حبابچه‌ای هستند و بقایای نوتروفیل‌ها، باکتری‌ها و فیبرین پاک شده و پاسخ التهابی فرونشسته

1. red hepatization

2. resolution

3. atypical

همه گیرشناسی که به عوامل بیماریزای خاص اشاره دارند، حائز اهمیت است (جدول ۳-۱۵۳).

شبه‌گیرشناسی

در امریکا، سالانه بیش از ۵ میلیون مورد CAP دیده می‌شود که حدود ۸۰٪ آنها به طور سرپایی و حدود ۲۰٪ در بیمارستان درمان می‌شوند. میزان مرگ‌ومیر در میان بیماران سرپایی معمولاً $\geq 1\%$ است در حالی که در میان بیماران بستری این میزان از حدود ۱۲٪ تا ۴۰٪ بسته به محل درمان [در داخل یا خارج بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)] متغیر است. CAP سالانه منجر به ۱/۲ میلیون بستری و بیش از ۵۵/۰۰۰ مرگ می‌شود. هزینه سالانه مرتبط با CAP حدود ۱۲ میلیارد تخمین زده می‌شود. میزان بروز در دو طرف طیف نسی در بیش‌ترین میزان خود است. میزان کلی سالانه ایالات متحده ۱۲ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر است، ولی این مقدار به ۱۲ تا ۱۸ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در میان کودکان زیر ۴ سال و به ۲۰ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در افراد بالای ۶۰ سال می‌رسد. CAP سالانه موجب بیش از ۶۰۰,۰۰۰ مورد بستری، ۶۴ میلیون روز محدودیت فعالیت، و ۴۵,۰۰۰ مورد مرگ می‌شود. به طور تخمینی، هزینه سالانه CAP سر به ۹-۱۰ میلیارد دلار می‌زند. میزان بروز آن در دو انتهای طیف سنی بیشتر است. رقم سالانه ابتلا به CAP در امریکا، ۱۲ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر است، اما این رقم در کودکان زیر ۴ سال، ۱۸-۱۲ در ۱۰۰۰ و در افراد بالای ۶۰ سال، ۲۰ در ۱۰۰۰ است.

عوامل خطر ساز کلی CAP و عوامل خطر ساز اختصاصی پنومونی پنوموکوکی، از نظر رژیم درمانی اهمیت دارند. عوامل خطر ساز CAP شامل الکلیسم، آسم، سرکوب ایمنی، اقامت در آسایشگاه‌ها، و سن بالاتر یا مساوی ۷۰ می‌باشند. در افراد مسن، عواملی از جمله کاهش رفلکس‌های عق‌زدن و سرفه همانند پاسخ‌های کاهش یافته آنتی‌بادی و گیرنده Toll-like احتمال وجود پنومونی را افزایش می‌دهد. عوامل خطر ساز پنومونی پنوموکوکی شامل دمانس، اختلال‌های تشنجی، نارسایی قلبی، بیماری عروقی مغز، الکلیسم، مصرف دخانیات، بیماری انسدادی مزمن ریوی، و عفونت HIV می‌باشند. احتمال ابتلا به پنومونی CA-MRSA در

بستری، و نیز ویروس‌های تنفسی مانند ویروس‌های آنفلوانزا، آدنوویروس‌ها، متاپنومو ویروس انسانی، و ویروس‌های سن‌سی تیال تنفسی (RSVs) هستند. ویروس‌های مسئول بخش عظیمی از موارد CAP منجر به بستری، حتی در بزرگسالان هستند. ارگانیسم‌های غیرمعمول نه در محیط‌های کشت استاندارد رشد می‌کنند و نه با رنگ‌آمیزی گرم قابل مشاهده‌اند. فراوانی و اهمیت عوامل بیماری‌زای غیرمعمول، توجه بسزایی در طرح‌ریزی درمان می‌طلبد. این ارگانیسم‌ها ذاتاً نسبت به تمام داروهای بتالا کتام مقاوم بوده و باید با یک ماکرولید، یک فلوروکینولون، یا یک تتراسیکلین درمان شوند. در ۱۵-۱۰٪ موارد CAP که چند میکروبی‌اند، عوامل مسبب اغلب شامل ترکیبی از ارگانیسم‌های معمول و غیرمعمول می‌باشد.

باکتری‌های بی‌هوازی تنها زمانی اهمیت پیدا می‌کنند که چند روز تا چند هفته قبل از بروز پنومونی، بیمار دچار آسپیراسیون شده باشد. محفوظ نبودن راه هوایی (مثلاً در بیش‌مصرف الکل یا مواد یا اختلال تشنجی) در کنار عفونت شدید لثه‌ها مهم‌ترین عامل خطر ساز است. پنومونی‌های بی‌هوازی اغلب منجر به تشکیل آبسه و آمپیم شدید یا افوزیون‌های جنب ریوی^۱ می‌شوند.

پنومونی استافیلوکوک اورئوس، بیشتر به عنوان عارضه عفونت آنفلوانزا معروف است. اما اخیراً، سویه‌های MRSA به عنوان علل اولیه CAP گزارش شده‌اند. هرچند این سویه‌ها هنوز نسبتاً ناشایع‌اند، اما بالینگران باید از عواقب بالقوه وخیم آنها، مانند پنومونی نکروزدهنده^۲ آگاه باشد. دو رویداد مهم در شکل‌گیری این مسأله دخالت داشته‌اند: گسترش MRSA از سطح بیمارستانی به سطح جامعه، و پدید آمدن سویه‌های ژنتیکی مستقل MRSA در اجتماع. بدین شرح احتمال ایجاد HCAP وجود دارد چراکه این سویه‌های نوظهور MRSA اکتسابی از اجتماع (CA-MRSA) توانسته‌اند افراد سالمی را بیمار کنند که هیچ تماسی با مراکز درمانی نداشته‌اند.

متأسفانه در CAP، معمولاً حتی با گرفتن شرح حال دقیق و انجام معاینه جسمی و نیز پرتونگاری ریه، نمی‌توان عامل بیماری‌زا را با قطعیت پیش‌بینی کرد؛ در بیش از نیمی از موارد هرگز یک عامل اختصاصی شناسایی نمی‌شود. با این همه، در نظر گرفتن عوامل خطر ساز و ملاک‌های

1. parapneumonic effusion

2. necrotizing pneumonia

جدول ۳-۱۵۳ عوامل همه گیر شناختی خطر ساز برای علل احتمالی پنومونی اکتسابی از اجتماع

فاکتور	پاتوژن
الکلیسم	استرپتوکوک پنومونه، بی هوازی های دهان، کلبسیلا پنومونه، گونه های آسینوبا کتر، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس
COPD و / یا کسیدن سیگار	هموفیلوس آنفلوانزا، پسودوموناس آئروژینوزا، گونه های لژیونلا، استرپتوکوک پنومونه، موراکسلا کانارالیس، کلامیدیا پنومونه
بیماری ساختاری ریوی (مثل برونشکتازی)	پسودوموناس آئروژینوزا، بورخولدوریا سیاسیا، استافیلوکوک اورئوس
دمانس، سکنه مغزی، کاهش سطح هوشیاری	بی هوازی های خوراکی، باکتری های روده ای گرم منفی
آبسه ریه	CA-MRSA، بی هوازی های دهان، قارچ های اندمیک، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، مایکوباکتری های آتیبیک
سفر به اوهایو یا دره های رودخانه سنت لاورنس	هیستوپلازما کپسولاتوم
سفر به جنوب غرب ایالات متحده	هانتاویروس، گونه های کوکسیدپوئیدس
سفر به جنوب شرقی آسیا	بورخولدوریا پسودومالتی، وبروس آنفلوانزای برندگان
اقامت در هتل یا کشتی تفریحی در دو هفته اخیر	گونه های لژیونلا
شایع شدن آنفلوانزا در محل	وبروس آنفلوانزا، استرپتوکوک پنومونه، استافیلوکوک اورئوس
مواجهه با خفاش یا پرندگان	هیستوپلازما کپسولاتوم
تماس با پرندگان	کلامیدیا پسیناسی
تماس با خرگوش	فرانسسیلا تولارنسیس
تماس با گوسفند، بز یا گربه حامله	کوکسیلا بورنتی

اختصارات: CA-MRSA، استافیلوکوک اورئوس اکتسابی از جامعه مقاوم به متی سیلین؛ COPD، بیماری ریوی انسدادی مزمن.

تظاهرات بالینی

تابلوی بالینی CAP ممکن است بی علامت تا تمام عیار، و شدت آن خفیف تا مرگبار باشد. علایم و نشانه های گوناگون بستگی به پیشرفت و شدت عفونت دارند و شامل علایم عمومی یا تظاهرات اختصاصی ریه و ساختمان های مجاور آن می باشند. به کمک پاتوبیولوژی بیماری می توان بسیاری از علایم بالینی را توجیه کرد.

بیمار اغلب تب دار است، تاکی کاردی واکنشی دارد، و ممکن است لرز و / یا تعریق و سرفه داشته باشد که بدون خلط بوده یا با خلط بلغمی، چرکی، یا خون آلود همراه است. هموپتزی شدید مطرح کننده پنومونی CA-MRSA می باشد. بسته به شدت عفونت، بیمار ممکن است بتواند شمرده صحبت کند یا تنگی نفس شدید داشته باشد. اگر پرده

افراد مبتلا به این سوش یا کلونیزه شدن آن بر پوست بیشتر است. انتروباکتریاسه، بیشتر بیمارانی را گرفتار می کنند که اخیراً بستری شده و / یا آنتی بیوتیک دریافت داشته اند، یا هم ابتلایی هایی نظیر الکلیسم، نارسایی قلبی، و یا نارسایی کلیوی دارند. پسودوموناس آئروژینوزا مشکل ویژه ای در بیماران مبتلا به بیماری ساختاری شدید ریه نظیر برونشکتازی، فیروز سیستمی و COPD شدید است. عوامل خطر ساز عفونت لژیونلا شامل دیابت، بدخیمی خونی، سرطان، بیماری شدید کلیوی، عفونت HIV، سیگار، جنس مرد، و اقامت اخیر در هتل یا مسافرت با کشتی می باشد (بسیاری از عوامل خطر سازی که قبلاً مربوط به برخی موارد CAP تلقی می شدند اکنون در طبقه بندی HCAP قرار گرفته اند).

جنب گرفتار باشد، ممکن است بیمار درد پلوریتیک قفسه سینه داشته باشد. تا ۲۰٪ بیماران ممکن است علائم گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، و/یا اسهال داشته باشند. سایر علائم بالینی شامل خستگی، سردرد، درد عضلانی^۱ و مفصلی^۲ می باشند.

یافته‌های معاینه جسمی ممکن است بسته به درجه تراکم^۳ ریوی و وجود یا فقدان افوزیون جنبی قابل توجه، متغیر باشد. افزایش تعداد تنفس و استفاده از عضلات فرعی تنفسی شایع است. در لمس ممکن است افزایش یا کاهش ارتعاش لمسی مشاهده شود، صدای دق می تواند مات^۴ یا خمیری^۵ باشد که به ترتیب نشان دهنده تراکم ریوی و تجمع مایع در جنب می باشند. کراکل، صداهای تنفسی برونشial، و احتمالاً صدای مالشی پرده جنب^۶، ممکن است در سمع شنیده شوند. تظاهرات بالینی ممکن است در سالمندان چندان واضح نباشند، این گروه از افراد ممکن است ابتدا صرفاً دچار اغتشاش شعور (یا تشدید اغتشاش شعور قبلی) شده و علائم بالینی اندکی داشته باشند. بیماران بدحال که به دنبال CAP ممکن است دچار شوک سپتیک و شواهد نارسایي اعضای داخلی شوند.

تشخیص

وقتی پزشک با احتمال CAP مواجه می شود باید به دو سؤال پاسخ دهد: آیا پنومونی وجود دارد، و اگر هست علت آن چیست؟ سؤال اول معمولاً با روش های بالینی و پرتونگاری پاسخ داده می شود، در حالی که پاسخ به سؤال دوم نیاز به تکنیک های آزمایشگاهی دارد.

تشخیص های بالینی تشخیص افتراقی شامل دو گروه بیماری های عفونی و غیر عفونی نظیر برونشیت حاد، تشدید برونشیت مزمن، نارسایي قلبی، آمبولی ریوی، پنومونیت افزایش حساسیتی و پنومونیت پرتوتابی می باشد. اهمیت شرح حال دقیق را نمی توان نادیده گرفت. برای مثال، بیماری قلبی شناخته شده می تواند تشدید خیز ریوی را مطرح کند، در حالی که کارسینوم زمینه ای ممکن است آسیب دیدگی ریه در پرتوتابی را مطرح کند.

متأسفانه حساسیت و ویژگی^۷ یافته های معاینه جسمی کمتر از حد انتظارند و به طور متوسط ۵۸٪ و ۶۷٪ می باشند. بنابراین، اغلب، گرفتن عکس ریه برای کمک به افتراق

CAP از سایر بیماری ها لازم است. یافته های پرتونگاری اهمیت پایه ای داشته و ممکن است شامل عوامل خطر ساز برای افزایش شدت بیماری (مانند مشاهده حفره یا گرفتاری چندلوبی) باشند. گاه نتایج پرتونگاری به نفع تشخیص سبب شناختی می باشند. برای مثال، پنوماتوسل^۸ بیانگر عفونت با استافیلوکوک اورئوس است، و مشاهده حفره در لوب فوقانی نشانگر سل است. CT ممکن است در بیماران مشکوک به پنومونی پس انسدادی^۹ ثانویه به تومور یا جسم خارجی یا موارد مشکوک به کایوته ارزشمند است. برای بیماران سرپایی، پیش از شروع درمان، معمولاً انجام معاینه بالینی و بررسی پرتونگاری کافی است، زیرا پاسخ اکثر تست های آزمایشگاهی سریعاً آماده نشده، و نقشی در تصمیم گیری برای شروع درمان ندارند. در موارد مشخصی، دسترسی به تست های تشخیصی سریع سرپایی می تواند بسیار مهم باشد (برای مثال با تشخیص سریع عفونت ویروس آنفلوآنزا، می توان پیشگیری ثانویه و درمان اختصاصی با داروی ضد آنفلوآنزا را به کار برد).

تشخیص سبب شناختی سبب شناسی پنومونی

معمولاً به تنهایی براساس تظاهرات بالینی تعیین نمی شود. براساس شواهد آماری، بجز بیماران CAP که در بخش مراقبت ویژه (ICU) بستری می شوند، درمان ویژه یک پاتوزن خاص ارجحیتی بر درمان حدسی^{۱۰} ندارد. بنابراین، با توجه به هزینه بررسی های آزمایشگاهی، می توان فایده اثبات شناسایی علت میکروبی را زیر سؤال برد. با این حال، به چند دلیل تشخیص اتیولوژیک حائز اهمیت است. شناسایی یک پاتوزن دور از انتظار، می تواند رژیم اولیه درمان حدسی را محدودتر کند. این کار انتخاب آنتی بیوتیک را آسانتر کرده و خطر مقاومت را کم می کند. مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و ویروس آنفلوآنزا ممکن است در برخی موارد یافت شوند. بالاخره، بدون انجام کشت و تعیین حساسیت، نمی توان روند تغییرات مقاومت میکروب ها را به درستی

- | | |
|------------------|-------------------------|
| 1. myalgia | 2. arthralgia |
| 3. consolidation | 4. dull |
| 5. flat | 6. pleural friction rub |
| 7. specificity | |

۸. pneumatocele: به معنای فق بافت ریه مثلاً از یک شکاف مادرزادی می باشد. معنای دیگر، کیست خوش خیم حاوی هوا با دیواره نازک است که در پنومونی استافیلوکوکی دیده می شود - م.

- | | |
|--------------------|---------------|
| 9. postobstructive | 10. empirical |
|--------------------|---------------|

آنجا که همهٔ رژیم‌های دارویی حدسی، پنوموکوک را پوشش می‌دهند، اگر نتیجهٔ کشت خون از نظر پنوموکوک مثبت شود صرفاً تأثیر اندکی بر روند بالینی خواهد داشت. در عین حال، در موارد مناسب می‌توان با توجه به نتایج تست حساسیت میکروبی، رژیم دارویی گسترده طیف را محدود کرد. به دلیل کارایی پایین و عدم تأثیر بر روند درمان، کشت خون را دیگر جزء اقدامات ضروری برای تمام بیماران CAP بستری تلقی نمی‌کنند. کشت خون برای برخی بیماران پرخطر - افراد مبتلا به نوتروپنی ثانویه به پنومونی، فقدان طحال، یا نقص کمپلمان، بیماری مزمن کبدی یا CAP شدید - ضروری است.

تست‌های آنتی‌ژنی ادرار دو تست برای تشخیص برخی آنتی‌ژن‌های پنوموکوک و لژیونلا در ادرار، در دسترس همگان قرار دارد. تست لژیونلا پنوموفیلا، فقط گروه سرولوژی ۱ را شناسایی می‌کند، اما این گروه سرولوژی، بیشترین موارد بیماری لژیونلا را در پنومونی اکتسابی از اجتماع ایالات متحده تشکیل می‌دهد. حساسیت و ویژگی تست ادراری آنتی‌ژن لژیونلا به ترتیب ۹۰٪ و ۹۹٪ می‌باشد. تست ادراری آنتی‌ژن پنوموکوک نیز بسیار حساس و اختصاصی است (به ترتیب ۸۰٪ و بالای ۹۰٪). در کودکان، اگر میکروب کولونیزه باشد (حالت حامل) نتیجهٔ تست به‌طور کاذب مثبت می‌شود، اما در هر حال این تست عموماً قابل اعتماد است. هر دو تست می‌توانند پس از شروع آنتی‌بیوتیک مناسب و حتی آنتی‌ژن را شناسایی کنند.

واکنش زنجیرهٔ پلیمرز تست‌های واکنش زنجیرهٔ پلیمرز (PCR) که DNA یا RNA میکروارگانیسم را افزایش می‌دهد، برای برخی عوامل بیماری‌زا موجودند. PCR سوآب‌های نازوفارنژیال یک روش استاندارد برای تشخیص عفونت تنفسی و بررسی شده است. به علاوه، PCR می‌تواند اسید نوکلئیک گونه‌های لژیونلا، مایکوپلاسما پنومونیه، و کلامیدیا پنومونیه و میکوباکتری را شناسایی کند. در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی، افزایش میزان باکتری‌ها در PCR مرتبط با افزایش شوک سپتیک است و نیاز به ونتیلاتور مکانیکی را افزایش داده و میزان مرگ و میر را نیز افزایش می‌دهد. با این تست می‌توان بیماران نیازمند بستری در ICU را شناسایی کرد.

پیگیری کرد، و تجویز رژیم‌های دارویی حدسی مناسب دشوار تر می‌شود.

رنگ‌آمیزی گرم و کشت خلط هدف اصلی از رنگ‌آمیزی گرم خلط، کسب اطمینان از مناسب بودن نمونه برای کشت است. با این حال، در رنگ‌آمیزی گرم می‌توان براساس خصوصیات ظاهری، برخی از میکروب‌ها را شناسایی کرد (مانند استرپتوکوک پنومونیه، استافیلوکوک اورئوس، و باکتری‌های گرم منفی). نمونه خلط مناسب برای کشت باید بیش از ۲۵ نوتروفیل و کمتر از ۱۰ سلول اپی تلیوم سنگفرشی در هر میدان درشت نمایی میکروسکوپ داشته باشد. حساسیت و ویژگی رنگ‌آمیزی گرم خلط بسیار متغیر است؛ حتی در موارد اثبات شدهٔ پنومونی پنوموکوکی توأم با باکتری، میزان کشت مثبت نمونه‌های خلط کمتر یا مساوی ۵۰٪ است.

برخی بیماران، به ویژه افراد سالمند، ممکن است نتوانند نمونه خلط کافی را با سرفه بیرون دهند. برخی دیگر ممکن است قبل از نمونه‌گیری، آنتی‌بیوتیک شروع کرده باشند که می‌تواند نتیجه را منفی کند. ناتوانی از بیرون دادن خلط ممکن است به دلیل کم‌آبی بدن باشد و اصلاح آن می‌تواند تولید خلط را بالا برده و ارتشاح‌های ریه در پرتونگاری را مشخص تر کند. از بیماران بستری در ICU که لوله‌گذاری شده‌اند، باید در اسرع وقت با کمک ساکشن عمیق یا شستشوی برونکوالوئالار (به کمک برونکوسکوپ یا بدون آن)، نمونه‌گیری کرد برای آزمایشگاه میکروب‌شناسی ارسال نمود. از آنجا که علل میکروبی در CAP شدید قدری متفاوت از حالت‌های خفیف است (جدول ۲-۱۵۳)، بزرگترین مزیت رنگ‌آمیزی و کشت ترشحات تنفسی، شناسایی میکروب‌های مقاوم و/یا دور از انتظار و اصلاح درمان به نحو مناسب است. سایر رنگ‌آمیزی‌ها و کشت‌ها نیز ممکن است مفید باشند. برای موارد مشکوک به عفونت سلی یا قارچی، رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی باید انجام شود.

کشت خون متأسفانه، نتایج مثبت کشت خون، حتی اگر نمونه‌گیری پیش از شروع آنتی‌بیوتیک انجام شده باشد، پایین است. فقط حدود ۱۴-۵٪ کشت خون‌های گرفته شده از بیماران بستری شده به دلیل CAP مثبت است، و شایعترین عامل بیماری‌زای جدا شده، استرپتوکوک پنومونیه است. از

سرم‌شناسی افزایش چهار برابر عیار آنتی‌بادی اختصاصی IgM از مرحلهٔ حاد به مرحله نقاهت، عموماً تشخیص عفونت با یک پاتوژن خاص را قطعی می‌کند. در گذشته، از تست‌های سرولوژیک برای کمک به شناسایی میکروب‌های غیرمتداول و نیز برخی انواع انتخاب شده از ارگانیزم‌های غیرمعمول (نظیر کوکسیلا بورنتی) استفاده می‌شد. اما در سال‌های اخیر این روش‌ها محبوبیت خود را از دست داده‌اند، زیرا به زمان زیادی برای کسب نتیجهٔ نهایی از نمونهٔ دورهٔ نقاهت نیاز دارند.

بیومارکرها تعدادی از مواد می‌توانند به عنوان نشانگر التهاب شدید در نظر گرفته شوند. دو موردی که اخیراً مورد استفاده هستند عبارتند از پروتئین واکنشی C (CRP) و پروکلسی‌تونین (PCT). سطح این واکنشگرهای فاز حاد در حضور پاسخ التهابی، به ویژه به پاتوژن‌های باکتریال افزایش می‌یابد. CRP می‌تواند در تشخیص بیماری یا شکست درمان به کار رود و PCT ممکن است نقشی را در تعیین نیاز برای درمان ضد باکتری ایفا می‌کند. این تست‌ها نباید به تنهایی استفاده شوند ولی زمانی که با سایر نتایج حاصل از شرح حال، معاینه فیزیکی، رادیولوژی، آزمون‌های آزمایشگاهی همراه می‌شود می‌توانند در نظارت آنتی‌بیوتیکی و درمان مناسب در بیماران CAP شدید کمک‌کننده باشند.

پنومونی اکتسابی از اجتماع

درمان

محل مراقبت

هزینهٔ درمان در بیمارستان ۲۰ برابر درمان سرپایی است و بیشترین سهم را در بار مالی CAP دارد. بنابراین تصمیم‌گیری برای بستری کردن بیماران مبتلا به CAP در بیمارستان باید مدنظر قرار گیرد. برخی بیماران را به راحتی می‌توان در منزل معالجه کرد، و در برخی دیگر به وضوح نیاز به بستری احساس می‌شود، اما این انتخاب گاه دشوار می‌شود. با استفاده از ملاک‌هایی که به طور عینی خطر فرجام‌های نامطلوب، بخصوص بیماری شدید و مرگ را ارزیابی می‌کنند، می‌توان بستری‌های غیرضروری را به حداقل رساند و به شناسایی بیمارانی که از مراقبت بیمارستانی بهره می‌برند کمک کرد. در حال حاضر دو دسته

ملاک وجود دارند: (۱) شاخص شدت پنومونی^۱ (PSI) که یک الگوی پیش‌آگهی برای شناسایی بیمارانی است که کمتر خطر مرگ دارند؛ و (۲) ملاک‌های CURB-65 که ابزاری برای نمره‌بندی شدت بیماری است.

برای تعیین PSI، به ۲۰ متغیر نمره می‌دهند که شامل سن، بیماری همزمان، و یافته‌های جسمی و آزمایشگاهی غیرطبیعی می‌باشند. براساس نمرهٔ فوق، بیماران به ۵ گروه تقسیم می‌شوند که میزان مرگ‌ومیر آنها به شرح زیر است: گروه یک، ۰٫۱٪؛ گروه دو، ۰٫۶٪؛ گروه سه، ۲٫۸٪؛ گروه چهار، ۸٫۲٪؛ و گروه پنج، ۲۹٫۲٪. تعیین PSI اغلب در اورژانس شلوغ به علت تعداد متغیرهایی که باید ارزیابی شوند غیر ممکن است. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که استفادهٔ روتین از PSI می‌تواند میزان بستری را برای بیماران گروه ۱ و ۲ کم کند. بیماران گروه ۳ را بهتر است در یک بخش عادی تحت نظر گرفت تا تصمیمات بعدی اتخاذ شوند.

ملاک‌های CURB-65 شامل پنج متغیر می‌باشند: اغتشاش شعور (C)؛^۲ اورهٔ بیش از ۷ mmol/L (U)؛ تعداد تنفس بیش از ۳۰ در دقیقه (R)؛ فشارخون سیستولی مساوی یا کمتر از ۹۰ یا دیاستولی مساوی یا کمتر از ۶۰ (B)؛ و سن بیشتر یا مساوی ۶۵. بیمارانی که نمرهٔ صفر می‌گیرند، با میزان مرگ‌ومیر ۱٫۵٪ طی ۳۰ روز آتی مواجه‌اند و می‌توان آنها را خارج از بیمارستان مداوا کرد. نمرهٔ ۲، میزان مرگ و میر ۳۰ روزه را به ۹٫۲٪ می‌رساند، و این بیماران را باید در بیمارستان بستری کرد. میزان مرگ و میر در نمره‌های مساوی یا بیشتر از ۳، به ۲۲٪ بالغ می‌شود و چنین بیمارانی را باید در ICU پذیرش کرد.

مشخص نیست، کدام ابزار سنجش بهتر است. هر سیستمی که استفاده می‌شود هر دو ملاک عینی فوق را همواره باید در سایهٔ ملاحظهٔ دقیق شرایط خاص هر بیمار مورد استفاده قرار داد، شرایطی مانند همکاری قابل اعتماد بیمار برای مصرف یک رژیم آنتی‌بیوتیکی خوراکی، و امکانات موجود وی در خارج از بیمارستان.

در واقع، هیچ یک از معیارهای PSI و CURB65 جهت شناسایی بیماران نیازمند به ICU ایده‌آل نیست. شوک سپتیک یا نارسایی تنفسی در بخش اورژانس اندیکاسیون مشخص مراقبت ICU است. هرچند، میزان مرگ‌ومیر در

1. Pneumonia Severity Index

2. confusion

منجر به کاهش قابل توجه در نسبت موارد پنوموکوکس شد که قبلاً به عنوان غیرحساس در نظر گرفته می‌شد. در مورد مننژیت، آستانه MICها در سطوح بالای قبلی باقی مانده است. خوشبختانه، مقاومت به پنی‌سیلین حتی قبل از تغییر آستانه MIC، به حد ثابتی می‌رسد. مقاومت پنوموکوک به داروهای β لاکتام به علت پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین است که تمایل کمی به آن دارند. فاکتورهای خطر برای عفونت پنوموکوکی مقاوم به پنی‌سیلین شامل درمان اخیر با آنتی‌بیوتیک، سن کمتر از ۲ سال یا بیش از ۶۵ سال، حضور در مراکز مراقبت روزانه، بستری اخیر یا عفونت HIV می‌باشد.

در مقابل مقاومت به پنی‌سیلین، مقاومت به ماکرولیدها با چند مکانیسم رو به افزایش است. دگرگونی محل هدف^۳ ناشی از متیل‌گذاری ریبوزومی روی 23S-rRNA می‌باشد که توسط *ermB* رمزدهی می‌شود. این تغییر موجب مقاومت در سطوح بالا ($MICs \leq 64 \mu g/mL$) در برابر ماکرولیدها، لینکوزامیدها، و استرپتوگرامین نوع B می‌شود. مکانیسم پرونریزی^۴ توسط ژن *mef* (فنو تیپ *M*) رمزدهی می‌شود و معمولاً با مقاومت سطح پایین ($MIC=1-32 \mu g/mL$) همراه است. این دو مکانیسم به ترتیب مسئول ایجاد مقاومت در ۴۵ و ۶۵ درصد پنوموکوک‌های جداسازی شده مقاوم در ایالات متحده هستند. مقاومت سطح بالا به ماکرولیدها در اروپا شایع‌تر است، اما در آمریکای شمالی بیشتر مقاومت سطح پایین دیده می‌شود. مقاومت پنوموکوک به فلوروکینولون‌ها (مثل سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) گزارش شده است. ممکن است در یک یا دو محل هدف (توپوایزومرازهای II و IV) تغییر رخ دهد؛ تغییر در این دو محل معمولاً به ترتیب نتیجه جهش در ژن‌های *gyrA* و *parC* است. به علاوه، پمپ بررونریزی ممکن است در مقاومت پنوموکوک به فلوروکینولون‌ها نقش داشته باشد.

مقاومت به داروها از ۳ تا تعداد بیشتر خانواده داروهای ضد میکروب با مکانیسم‌های عملکردی متفاوت مقاومت به چند دارو (MDR) نام دارد. ارتباط مقاومت به پنی‌سیلین در پنوموکوک‌ها همراه با کاهش حساسیت به سایر داروها نظیر تتراسیکلین، ماکرولیدها و TMP-SMX حائز اهمیت است.

جدول ۴-۱۵۳ عوامل خطر وخامت زودهنگام CAP

ارتشاح مولتی‌لوبار	هیپوآلبومینمی
هیپوکسمی شدید (اسباع شریانی $> 90\%$)	نوتروپنی
اسیدوز شدید ($PH > 7.3$)	ترومبوسیتوپنی
اغشاش شعور	هیپوناترمی
تاکی‌پنه شدید (< 30 تنفس در دقیقه)	هیپوگلیسمی

میان بیماران با بیماری خفیف‌تر که در بخش بستری می‌شوند و سپس بیماری آن‌ها وخیم می‌شود از بیمارانی با بیماری مشابه که در ICU تحت نظارت قرار می‌گیرند، بیش‌تر است. نمره‌های متنوعی برای تعیین بیمارانی که احتمال وخامت زودهنگام دارند پیشنهاد شده است (جدول ۴-۱۵۳). بیش‌تر عوامل موجود در این نمره‌ها مشابه معیارهای شدت اندک است که توسط انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا^۱ (IDSA) و انجمن توراکس آمریکا^۲ (ATS) برای مدیریت CAP در گایدلاین‌هایی ارائه شده است.

مقاومت آنتی‌بیوتیکی

مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مسئله مهمی است که تهدیدی برای زرادخانه درمانی ما به شمار می‌رود. استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث افزایش فشار برای انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب می‌شود که می‌تواند بر مقاومت میکروبی در یک منطقه اثر بگذارد یا حتی با انتشار دودمانی خاص ابعاد جهانی پیدا کند. در مورد CAP، فعلاً مسئله مقاومت در استرپتوکوک پنومونیه و CA-MRSA از همه مهم‌تر است.

استرپتوکوک پنومونیه به‌طورکلی، مقاومت پنوموکوک از طرق زیر کسب می‌شود: (۱) الحاق مستقیم و نوآرایی DNA به دنبال تماس با باکتری‌های هم‌خانواده مقیم دهان، (۲) فرایند تغییر و تحول طبیعی، و (۳) جهش در برخی ژن‌های خاص.

اخیراً حساسیت به پنی‌سیلین در پنومونی دارای حداقل غلظت مهارتی (MIC) کوچکتر یا مساوی $2 \mu g/mL$ است. در مورد مقاومت متوسط بیش از $4-2 \mu g/mL$ و در موارد مقاوم بزرگتر یا مساوی $8 \mu g/mL$ است. تغییر در آستانه حساسیت

1. Infectious Disease Society of America

2. American Thoracic Society

3. target-site modification 4. efflux pump

در آمریکا، ۵۸/۹٪ پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین به دست آمده از خون، به ماکرولیدها مقاومند.

مهم‌ترین عامل خطر در ایجاد عفونت پنوموکوکی مقاوم به آنتی‌بیوتیک، استفاده از آنتی‌بیوتیک اختصاصی در ۳ ماه گذشته است. به همین دلیل سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک سؤال مهمی در شرح حال است که مانع از استفاده از آنتی‌بیوتیک نامناسب می‌گردد.

CA-MRSA ناشی از MRSA ممکن است در اثر عفونت با سویه‌های کلاسیک اکتسابی از بیمارستان یا سویه‌های اکتسابی از اجتماع باشد، انواع اخیر ژنوتیپ و فنوتیپ متفاوتی داشته و جدیداً شناسایی شده‌اند. اکثر عفونت‌های ناشی از سویه‌های اول از طریق تماس مستقیم یا غیرمستقیم با محیط بیمارستانی کسب می‌شوند، امروزه به آنها HCAP می‌گویند. در برخی بیمارستان‌ها، سویه‌های CA-MRSA کم‌کم جایگزین سویه‌های بیمارستانی کلاسیک می‌شوند. این روند ممکن است اهمیت سویه‌های جدیدتر را پررنگ‌تر کند.

مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک اورئوس، براساس ژن *mecA* تعیین می‌شود که مقاومت به تمام داروهای β -لاکتام را رم‌دهی می‌کند. حداقل پنج نوع محفظه کروموزومی *mec* استافیلوکوکی^۱ (*SCCmec*) شرح داده شده‌اند. سویه بیمارستانی شاخص، معمولاً نوع II یا III است، در حالی که CA-MRSA دارای *SCCmec* نوع IV است. نمونه‌های جداشده CA-MRSA معمولاً کمتر از سویه‌های قدیمی‌تر بیمارستانی مقاومت دارند و اغلب به TMP-SMX، کلیندامایسین و تتراسیکلین، و نیز وانکومایسین و لینزولید حساس‌اند. سویه‌های CA-MRSA ممکن است حامل ژن‌هایی برای سوپراآنتی‌ژن‌ها (مانند آنروتوکسین B و C) باشند. سوپراآنتی‌ژن دیگر، لکوسیدین پانتون-والنتاین^۲ است، این سم غشادوست می‌تواند سوراخ‌های مرگباری در غشای نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار، مونوسیت‌ها، و ماکروفاژها ایجاد کند.



باسیل‌های گرم منفی بحث مفصل مقاومت در باسیل‌های گرم منفی فراتر از ظرفیت این فصل است (ر.ک فصل ۱۸۶). به نظر می‌رسد مقاومت به فلوروکینولون‌ها در

اشریشیا کولی اکتسابی از اجتماع رو به افزایش است. گونه‌های اترئوباکتر مشخصاً در برابر سفالوسپورین‌ها مقاوم‌اند؛ داروهای انتخابی برای مقابله با این باکتری‌ها معمولاً فلوروکینولون‌ها یا کارباپنم‌ها می‌باشند. به همین ترتیب در مواجهه با موارد مشکوک یا اثبات شده باکتری‌های مولد بتالاکتامازهای گسترده طیف باید از یک فلوروکینولون یا یک کارباپنم استفاده کرد؛ این سویه‌های MDR بیشتر در ایجاد HCAP نقش دارند.

درمان آنتی‌بیوتیکی آغازین

از آنجا که پزشک به ندرت علت CAP را در بدو درمان می‌شناسد، درمان آغازین معمولاً حدسی یا تجربی است و به گونه‌ای است که اکثر پاتوژن‌های محتمل را پوشش می‌دهد (**جدول ۵-۱۵۳**). در تمام موارد، درمان آنتی‌بیوتیکی باید به سرعت در اسرع وقت شروع شود. رهنمودهای درمان CAP در ایالات متحده (**خلاصه آن در جدول ۵-۱۵۳ آمده**) به‌طور مشترک از سوی «انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا» (IDSA) و «انجمن قفسه صدری آمریکا» (ATS)، اعلام شده است؛ رهنمودهای کانادا نیز توسط «انجمن بیماری‌های عفونی کانادا» و «انجمن قفسه صدری کانادا» تدوین گشته است. در این رهنمودها، همیشه پنوموکوک و پاتوژن‌های غیرمعمول (آتپیک) پوشش داده می‌شوند. در مقابل، رهنمودهای درمانی برخی از کشورهای اروپایی که متکی بر داده‌های همه‌گیرشناختی منطقه‌ای هستند، در همه موارد میکروب‌های غیرمعمول را پوشش نمی‌دهند. رویکرد ایالات متحده/کانادا توسط اطلاعات گذشته‌نگر برداشته شده از منابع اطلاعاتی مربوط به بستری هزاران بیمار فراهم شده است. پوشش دادن پاتوژن‌های غیرمعمول با یک ماکرولید تا یک سفالوسپورین با کاهش چشمگیر میزان مرگ و میر در مقایسه با تجویز بتالاکتام تنها همراه بوده است.

چنانچه فرد در ۳ ماه گذشته با یک ماکرولید یا فلوروکینولون درمان شده باشد، احتمال عفونت با سویه‌های پنوموکوک مقاوم بیشتر است. به همین دلیل برای بیمارانی که اخیراً ماکرولید مصرف کرده‌اند باید یک داروی فلوروکینولون تجویز شود و برعکس (**جدول ۵-۱۵۳**).

پس از آنکه عامل میکروبی و حساسیت آنتی‌بیوتیکی

1. staphylococcal chromosomal cassette *mec*

2. Pantone-Valentine leukocidin

جدول ۵-۱۵۳ درمان حدسی آنتی بیوتیکی پنومونی اکتسابی از اجتماع

سرپایی

۱. قبلاً سالم بوده و در ۳ ماه گذشته آنتی بیوتیک مصرف نکرده است

● یک ماکرولید [کلاریترومایسین (۵۰۰mg خوراکی دوبار در روز) یا آزیترومایسین (۵۰۰mg خوراکی یکبار در روز، سپس ۲۵۰mg یکبار در روز)] یا

● داکسی سیکلین (۱۰۰mg خوراکی دوبار در روز)

۲. وجود بیماری های همزمان یا مصرف آنتی بیوتیک در ۳ ماه اخیر: یک داروی جایگزین، از رده های متفاوت انتخاب کنید:

● یک فلوروکینولون مؤثر بر ریه [موکسی فلوکساسین (۴۰۰mg خوراکی یکبار در روز)، gemifloxacin (۳۲۰mg خوراکی یکبار در روز)، levofloxacin (۷۵۰mg خوراکی یکبار در روز)] یا

● یک β-لاکتام [ترجیحاً دوز بالای آموکسی سیلین (۱g سه بار در روز) یا آموکسی سیلین / کلاوولانات (۲g دوبار در روز)؛ داروهای جایگزین: سفتریاکسون (۲-۱g وریدی، یکبار در روز)، cefpodoxime (۲۰۰mg خوراکی دوبار در روز)، cefuroxime (۵۰۰mg خوراکی دوبار در روز)] به اضافه یک ماکرولید^۱

۳. در مناطقی که شیوع مقاومت^۲ بنوموکوک به ماکرولید بالا است، برای بیمارانی که بیماری های همزمان دارند از داروهای جایگزین فهرست بالا استفاده کنید.

بیمار بستری در بخش غیر از ICU

● یک فلوروکینولون مؤثر بر ریه [موکسی فلوکساسین (۴۰۰mg خوراکی یا وریدی یکبار در روز)، لووفلوکساسین (۷۵۰mg خوراکی یا وریدی یکبار در روز)]

● یک β-لاکتام^۳، سفتریاکسون (۲-۱g وریدی یکبار در روز)، آمپی سیلین (۲-۱g وریدی، هر ۶-۴ ساعت)، [سفوناکسیم (۲-۱g وریدی هر ۸ ساعت) ertapenem (۱g وریدی یکبار در روز در بیمارانی خاص)] به اضافه یک ماکرولید^۴ [کلاریترومایسین یا آزیترومایسین خوراکی (مطابق دستورالعمل بیمارانی سالم در بالا) یا آزیترومایسین وریدی (۱g بار اول، سپس ۵۰۰mg در روز)]

بیمار بستری در ICU

● یک β-لاکتام^۳ سفتریاکسون (۲-۱g وریدی یکبار در روز)، آمپی سیلین سولباکتام (۲g وریدی، هر ۸ ساعت)، [سفوناکسیم (۲g وریدی هر ۸ ساعت)، به اضافه]

● آزیترومایسین یا یک فلوروکینولون (به شرح بیماری بستری در بخش های غیر از ICU)

موارد خاص

اگر بسودوموناس مطرح است:

● یک β-لاکتام ضد بسودوموناس و ضد بنوموکوک [(پیراسیلین / تازوباکتام (۴/۵g وریدی هر ۶ ساعت)، cefepime (۲-۱g وریدی هر ۱۲ ساعت)، imipenem (۵۰۰mg وریدی، هر ۶ ساعت)، meropenem (۱g وریدی هر ۸ ساعت)] به اضافه یا سیپروفلوکساسین (۴۰۰mg وریدی هر ۱۲ ساعت) یا لووفلوکساسین (۷۵۰mg وریدی یکبار در روز)

● β-لاکتام های بالا به اضافه یک آمینوگلیکوزید [امیکاسین ۱۵mg/kg یکبار در روز یا توبرامایسین ۱/۷mg/kg یکبار در روز همراه با آزیترومایسین]

● β-لاکتام های بالا^۶ به اضافه یک آمینوگلیکوزید به اضافه یک فلوروکینولون ضد بنوموکوک

اگر CA-MRSA مطرح است:

● Linezolid (۶۰۰mg وریدی هر ۱۲ ساعت) یا وانکوماйсین (۱۵mg/kg هر ۱۲ ساعت در ابتدا، با مقادیر تنظیم شده) اضافه کنید.

توجه: CA-MRSA=استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین اکتسابی از اجتماع؛ ICU=بخش مراقبت های ویژه.

(۱) داکسی سیکلین (۱۰۰mg خوراکی ۲ بار در روز) جایگزین ماکرولید است.

(۲) MIC بیش از ۱۶μg/mL در ۲۵٪ از نمونه های رشد کرده در کشت.

(۳) یک فلوروکینولون مؤثر بر ریه را باید برای بیمارانی آلوده به پنی سیلین استفاده کرد.

(۴) داکسی سیکلین (۱۰۰mg وریدی هر ۱۲ ساعت) می تواند جایگزین ماکرولید باشد.

(۵) برای بیمارانی آلوده به پنی سیلین، از فلوروکینولون مؤثر بر ریه و آزترئونام (۲g وریدی هر ۸ ساعت) استفاده کنید.

(۶) برای بیمارانی آلوده به پنی سیلین، آزترئونام را جایگزین کنید.

مشخص شد، درمان را باید به گونه‌ای تغییر داد که عوامل بیماری‌زای اختصاصی را هدف بگیرد. البته همیشه گرفتن چنین تصمیمی به این سادگی نیست. اگر در کشت خون، استرپتوکوک پنومونیه حساس به پنی‌سیلین پس از ۲ روز درمان با ماکرولید به اضافه β -لاکتام یا فلوروکینولون رشد کرد، آیا باید درمان را به پنی‌سیلین تغییر داد؟ موارد احتمالی عفونت همزمان با پاتوژن‌های غیرمعمول به ۱۵٪ می‌رسند و اینکه یک β -لاکتام به تنهایی برای آنها مؤثر نیست نگران‌کننده است. هیچ رویکرد استاندارد وجود ندارد. در تمام موارد، شرایط خاص هر بیمار و عوامل خطر سازگوناگون را باید مورد توجه قرار داد.

درمان پنومونی پنوموکوکی توأم با باکتری می هم مورد اختلاف نظر است. داده‌های حاصل از مطالعات غیر تصادفی شده حاکی از آن است که درمان ترکیبی (مثلاً یک ماکرولید یا یک بتالاکتام) با مرگ و میر پایین‌تری نسبت به درمان تک‌دارویی همراه است، بخصوص در بیماران بسیار بدحال. علت دقیق این مسئله نامعلوم است، اما شاید به دلیل اثرات توأم یا افزایشده آنتی‌باکتریال‌ها، تحمل ضد میکروبی، عفونت همزمان با میکروب‌های غیر معمول یا تعدیل سیستم ایمنی، توسط ماکرولیدها باشد.

در بیماران CAP که نیاز به بستری در ICU پیدا می‌کنند، خطر عفونت پسودوموناس آئروژینوزا یا *CA-MRSA* افزایش می‌یابد، و در صورت وجود عوامل خطر ساز یا اثبات با رنگ‌آمیزی گرم، باید پوشش درمانی مناسب را برقرار ساخت (جدول ۵-۱۵۳). اگر پزشک به عفونت *CA-MRSA* مشکوک باشد، می‌تواند لینزولید یا وانکومایسین را به رژیم دارویی حдسی اولیه اضافه کند. نگرانی در مورد از دست رفتن قدرت وانکومایسین علیه *MRSA*، نفوذ ضعیف به مایعات مجاور اپیتلیوم، و عدم تأثیر بر تولید سم مربوط به لینزولید وجود دارد.

مرسوم است که بیماران بستری ابتدا تحت درمان وریدی قرار می‌گیرند، اما برخی داروها - به ویژه فلوروکینولون‌ها - به خوبی از راه خوراکی خوب می‌شوند و از ابتدا به بیماران انتخابی می‌توان این داروهای خوراکی را تجویز کرد. بیمارانی که ابتدا درمان آنها به طریق وریدی شروع می‌شود، به محض آنکه توانایی خوردن و جذب خوراکی داروها را پیدا کرده، از نظر همودینامیک به وضعیت پایداری رسیده و علائم بهبود بالینی را نشان دهند باید

درمان خوراکی را جایگزین وریدی نمایند.

مدت درمان CAP اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفته است. بیماران معمولاً برای ۱۴-۱۰ روز تحت درمان قرار می‌گیرند، حال آنکه مطالعات اخیر با فلوروکینولون‌ها و تلیترومایسین نشان می‌دهد که برای CAP بدون عارضه، یک دوره ۵ روزه کافی است. حتی مصرف یک دوز سفتریاکسون با میزان درمان بالایی همراه است. دوره طولانی‌تر برای بیمارانی ضرورت می‌یابد که باکتری، عفونت متاستاتیک، عفونت با پاتوژن‌های مهاجم خاص (مثل پseudomonas آئروژینوزا یا CA-MRSA) داشته باشند.

ملاحظات کلی علاوه بر درمان ضد میکروبی مناسب، پارامای ملاحظات کلی در مورد CAP و HAP، HAP/VAP، حائز اهمیت است. مایعات کافی، اکسیژن درمانی برای هیپوکسمی، و تهویه کمکی در صورت لزوم، اهمیت زیادی برای یک درمان موفق دارند. بیماران مبتلا به CAP شدید که به رغم احیای مایعات فشارخونشان بالا نمی‌آید، ممکن است دچار نارسایی آدرنال شده باشند و شاید به گلوکوکورتيكوئیدها پاسخ دهند. ارزش سایر روش‌های درمانی کمکی شامل گلوکوکورتيكوئیدها، استاتین، مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین در درمان پنومونی اکتسابی، از جامعه نامعلوم است.

عدم بهبود بیماریانی که پاسخ کند به درمان می‌دهند باید روز سوم مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند، مسلماً اگر وضعیت بیمار بهتر نشده و رو به وخامت بگذارد باید زودتر از ارزیابی گردد، در این موارد چند سناریوی احتمالی مطرح می‌شود: تعدادی از بیماری‌های غیر عفونی می‌توانند تابلوی پنومونی را تقلید کنند، این بیماری‌ها عبارت‌اند از: خیز ریوی، آمبولی ریوی، کارسینوم ریه، پنومونیت ناشی از پرتوتایی و افزایش حساسیت، و درگیری ریه در بیماری بافت همبند. اگر بیمار واقعاً مبتلا به CAP است و درمان نیز میکروب صحیح را هدف گرفته، عدم پاسخ را به چند شکل می‌توان توجیه کرد. عامل بیماری‌زا ممکن است به داروی انتخابی مقاوم باشد یا یک کانون جدا افتاده^۱ (مانند آبسهٔ ریه یا آمپیم) مانع از دستیابی آنتی‌بیوتیک‌ها به عامل بیماری‌زا شود. همچنین، ممکن است بیمار داروی نادرست را مصرف می‌کند، یا دارو

به بستری در بیمارستان، ترخیص گردند. محل زندگی پس از ترخیص (خانه سالمندان، خانه شخصی فرد همراه با خانواده یا تنها) به ویژه در افراد سالمند مهم است. برای بیماران بستری پرستاری پیگیری را باید ۴-۶ هفته بعد انجام داد. اگر بازگشت یا عود بخصوص در همان قطعه ریه دیده شود، احتمال نئوپلاسم زمینه‌ای مطرح می‌گردد.

پیش‌آگهی

پیش‌آگهی CAP بستگی به سن بیمار، هم‌ابتلائی‌ها، و محل درمان (بستری یا سرپایی) دارد. بیماران جوانی که بیماری‌های همزمان ندارند عاقبت خوبی داشته و معمولاً پس از تقریباً ۲ هفته کاملاً بهبود می‌یابند. بهبود کامل بیماران مسن‌تر و کسانی که بیماری‌های همزمان (هم‌ابتلائی) دارند ممکن است چندین هفته یا بیشتر طول بکشد. میزان مرگ‌ومیر کلی گروه سرپایی کمتر از ۱٪ است. میزان مرگ‌ومیر کلی بیمارانی که نیاز به بستری پیدا می‌کنند حدود ۱۰٪ است و تقریباً ۵۰٪ مرگ‌های این افراد مستقیماً قابل انتساب به پنومونی است.

پیشگیری

راه اصلی پیشگیری، واکسیناسیون است (فصل ۱۴۸). توصیه‌های کمیته مشاورتی راهکارهای ایمن‌سازی^۱ برای واکسن‌های آنفلوانزا و پنوموکوک باید پیگیری شوند. واکسن پلی‌ساکاریدی پنوموکوک (PPV23) و واکسن پروتئین کونژوگه پنوموکوک (PCV13) در ایالات متحده موجود است. محصول اول شامل مواد کپسولی از ۲۳ سروتیپ پنوموکوک است؛ در دومی، پلی‌ساکارید متحده موجود است. محصول اول شامل مواد کپسولی از ۲۳ سروتیپ پنوموکوک است؛ در دومی، پلی‌ساکارید کپسولی ۱۳ تا از شایع‌ترین پاتوژن‌های پنوموکوکی که کودکان را بیمار می‌سازد به یک پروتئین ایمنونوزیک متصل شده است. PCV13 آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول T ایجاد می‌کند که منجر به خاطره‌ایمونولوژیک طولانی‌مدت می‌شود. تجویز این واکسن به کودکان موجب کاهش کلی شیوع مقاومت ضد میکروبی پنوموکوکی و میزان بروز بیماری پنوموکوکی مهاجم در میان هر دو گروه کودکان و بزرگسالان می‌شود. هرچند به دنبال واکسیناسیون ممکن است سروتیپ‌های واکسن با

درست است اما مقدار و دفعات تجویز نادرست است. همچنین ممکن است تشخیص CAP صحیح است اما علل بیماری‌زای متفاوتی (مثل مایکوپلازما، توبرکولوزیس یا قارچ یا CA-MRSP) عامل آن باشد، به علاوه، شاید عفونت‌های ثانویه بیمارستانی - هم‌ریوی و هم‌خارج‌ریوی - بتوانند تداوم بیماری را توجیه کنند. همواره، در موارد تأخیر پاسخ درمانی یا بدتر شدن وضع بالینی، باید بیمار به دقت مورد ارزیابی مجدد قرار گرفته و بررسی‌های تشخیصی مناسب انجام گیرند. این بررسی‌ها ممکن است شامل روش‌های متنوعی همچون CT و برونکوسکوپی باشند.

عوارض

عوارض شایع CAP شدید، همچون سایر عفونت‌های شدید شامل نارسایی تنفسی، شوک، نارسایی چندعضوی، کوآگولوپاتی، و تشدید بیماری‌های همزمان است. سه عارضه که اهمیت ویژه‌ای دارند، عفونت متاستاتیک، آبسه ریه، و افوزیون جنبی عارضه‌دار می‌باشند. عفونت متاستاتیک (مانند آبسه مغز یا اندوکاردیت) هرچند بسیار غیرمعمول است، و به مشبک بالا و بررسی دقیق برای درمان مناسب نیاز دارد. آبسه‌های ریه ممکن است در اثر آسپیراسیون یا عفونت با یک عامل بیماری‌زای منفرد CAP همانند CA-MRSA، پseudomonas آئروژینوزا یا (بندرت) استرپتوکوک پنومونیه رخ دهند. پنومونی آسپیراسیون نوعاً یک عفونت چندمیکروبی مختلط شامل هوازی‌ها و بی‌هوازی‌ها است. افوزیون جنبی حجیم باید با سوزن تخلیه شود، این کار هم ارزش تشخیصی و هم درمانی دارد. اگر pH مایع کمتر از ۷، گلوکز کمتر از ۲/۲ mmol/L و غلظت لاکتات دهیدروژناز بیش از ۱۰۰ U/L باشد، یا اگر باکتری در نمونه دیده شده یا در کشت نمونه رشد کند، آن‌گاه باید مایع را تخلیه نمود که معمولاً باید به کمک لوله سینه‌ای انجام گیرد.

پیگیری

در بیمار مبتلا به CAP که از جهات دیگر سالم است، تب و لکوسیتوز معمولاً به ترتیب طی ۲ و ۴ روز برطرف می‌شوند، اما یافته‌های جسمی ممکن است بیشتر ادامه یابند. ناهنجاری‌های پرتونگاری سینه به کندی برطرف می‌شوند و ممکن است پاک‌شدن آنها به ۱۲-۴ هفته وقت نیاز داشته باشد. سرعت پاک‌شدن بستگی به سن بیمار و بیماری ریوی زمینه‌ای دارد. بیماران ممکن است در صورت پایدارشدن وضعیت بالینی و نبود مشکل بالینی فعال نیازمند

سرو تیپ‌های غیرواکسن جایگزین شود، چنانچه با سرو تیپ‌های ۱۹A، ۳۵B بعد از آغاز واکسن کونژوگه ۷ والانی اصلی دیده می‌شود. PCV₁₃ امروزه برای افراد سالخورده و بیماران جوان تر با نقص ایمنی توصیه می‌شود. به دلیل افزایش خطر عفونت پنوموکوک (حتی در میان بیماران بدون بیماری انسدادی ریه) قویاً توصیه می‌شود افراد سیگاری، سیگار کشیدن را کنار بگذارند.

دو شکل واکسن آنفلوانزا موجود است: واکسن غیرفعال شده عضلانی و واکسن زنده ضعیف شده سازگار شده با سرمای داخل بینی. نوع دوم در بیماران با نقص ایمنی کانترا اندیکه است. در همه گیری‌های آنفلوانزا، بیماران غیرایمنی که در معرض خطر عوارض قرار دارند باید به سرعت واکسینه شده و oseltamivir یا zanamivir به مدت ۲ هفته دریافت کنند (پس از واکسیناسیون، ۲ هفته طول می‌کشد تا آنتی‌بادی‌ها به سطح کافی برسند).

پنومونی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی

پنومونی مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HCAP) محدوده‌ای بین پنومونی اکتسابی از جامعه و پنومونی معمول اکتسابی از بیمارستان است. تعریف این پنومونی به علت عدم وجود مطالعات در حجم بالا مورد تردید است. تعدادی از مطالعات موجود محدود به بیماران با کشت مثبت پنومونی است. در این مطالعات بروز پاتوژن‌های MDR در HCAP مساوی یا بیشتر از بروز آن در پنومونی اکتسابی از ونتیلاتور/ بیمارستان می‌باشد. MRSA در پنومونی HCAP شایع‌تر از پنومونی اکتسابی از ونتیلاتور/ بیمارستان است. با این وجود، مطالعات در مراکز مراقبت غیر ثالثیه شیوع پایین پاتوژن‌های MDR در HCAP را نشان می‌دهد.

بیماران در ریسک بالاتر ابتلا به HCAP مشخص نشده‌اند. بیماران خانه سالمندان همیشه در ریسک بالاتر ابتلا به پاتوژن‌های MDR نیستند. در صورتی که اخیراً آنتی‌بیوتیک مصرف نشده باشد یا افراد توانایی انجام کارهای خود را به شکل مستقل داشته باشند، احتمال ابتلا به MDR در خانه سالمندان پایین است. بستری اخیر (برای مثال طی ۹۰ روز اخیر) همچنین یک فاکتور خطر مهم برای عفونت با پاتوژن‌های MRD به شمار می‌رود. اما افراد ساکن خانه سالمندان در ریسک بالاتر ابتلا به ویروس آنفلوانزا و

سایر پاتوژن‌های غیر تیپیک پنومونی هستند. نگرانی بیش از حد در مورد پاتوژن‌های MDR مانع از توجه به پاتوژن‌های غیرمعمول در خانه‌های سالمندان می‌گردد. علاوه بر این، بیماران تحت درمان تزریقی در خانه یا دیالیز مزمن، ریسک بالاتری جهت ابتلا به پنومونی MRSA دارند اما ممکن است ریسک ابتلای این افراد به سودوموناس و آسیتوبا کتر بیشتر از سایر افراد مبتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه باشد.

در کل، درمان HCAP ایجاد شده توسط پاتوژن‌های MDR مشابه درمان پنومونی اکتسابی از بیمارستان/ ونتیلاتور ایجاد شده توسط پاتوژن‌های MDR است. این موضوع در بخش مربوط به پنومونی اکتسابی از بیمارستان و ونتیلاتور بحث خواهد شد. پیش‌آگهی HCAP بین پیش‌آگهی پنومونی اکتسابی از جامعه و پنومونی وابسته به ونتیلاتور است و به پروگنوز پنومونی اکتسابی از بیمارستان نزدیکتر است.

پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP)

بیشتر پژوهش‌های مرتبط با پنومونی اکتسابی از بیمارستان بر روی VAP متمرکز شده است. با این حال اطلاعات و اصول مبتنی بر این پژوهش‌ها را می‌توان به HCAP و HAP غیر از ICU نیز تعمیم داد. بیشترین تفاوت بین VAP و HCAP/HAP این است که تشخیص VAP (همچنین برای CAP) میکروب‌شناسی متکی بر آزمایش خلط بیمار است که به دلیل تماس بیمار با بیمارستان یا سایر مراکز درمانی، اغلب آلوده به میکروب‌های مستقر شده (کولونیزه) می‌باشد. بنابراین بیشتر مقالات HCAP یا HAP در موارد لوله‌گذاری شده است که دسترسی به مجاری تنفسی تحتانی ارزیابی علت آن سهیل شده است.

سبب‌شناسی عوامل سببی بالقوه VAP هم شامل

باکتری‌های MDR و هم غیر MDR می‌باشد (جدول ۱۵۳-۶). گروه غیر MDR تقریباً مشابه عوامل بیماری‌زایی است که در CAP شدید یافت می‌شوند (جدول ۱۵۳-۲). جای تعجب نیست که اگر VAP در ۷-۵ روز نخست بستری بروز کند، بیشتر به اثر گروه غیر MDR باشد. البته اگر بیماران عوامل خطر ساز دیگری برای HCAP داشته باشند، میکروب‌های MDR را باید مد نظر قرار داد، حتی اگر در

۱۰٪ بیماران پنومونی خواهند گرفت که اکثر آنها به صورت VAP است. فراوانی تشخیص همواره ثابت نیست، بلکه بسته به مدت تهویه مکانیکی تغییر می‌کند. بالاترین میزان خطر در ۵ روز نخست است و پس از حدود ۲ هفته، در بیماران بعدی به حالت پایدار (۱٪ در هر روز) می‌رسد. با این حال، میزان تجمع در بیماران که به مدت ۳۰ روز تحت تهویه مکانیکی قرار گرفته‌اند به ۷۰٪ می‌رسد. این میزان شیوع اغلب به معنای عود VAP در همان بیمار نمی‌باشد. وقتی بیمار متصل به دستگاه به بخش مراقبت طولانی یا منزل منتقل می‌شود، میزان بروز پنومونی به یکباره افت می‌کند، به ویژه در مواردی که سایر عوامل خطر ساز پنومونی وجود نداشته باشند. با این حال، تراکتوبرونشیت چرکی درون‌تلیاتور طولانی‌مدت با تلاش برای راه‌سازی بیمار از دستگاه و تیلیاتور تداخل می‌کند (فصل ۳۲۳).

سه عامل در پاتوزن VAP اهمیت ویژه‌ای دارند: استقرار میکروب‌های بیماریزا در اوروفارنکس، آسپیراسیون این ارگانیسم‌ها از اوروفارنکس به دستگاه تنفسی تحتانی، و مختل شدن مکانیسم‌های دفاعی طبیعی میزبان. اکثر عوامل خطر ساز و راهبردهای پیشگیری آنها به یکی از این سه عامل ارتباط پیدا می‌کنند (جدول ۷-۱۵۳).

واضح‌ترین عامل خطر ساز، لوله درون‌نایی^۱ (ET) است که از موانع مکانیکی طبیعی آسپیراسیون عبور می‌کند. گذاشتن این لوله مانع از آسپیراسیون حجیم می‌شود، اما در واقع میکروآسپیراسیون را به دلیل تجمع ترشحات در بالای بادکنک لوله تشدید می‌کند. لوله درون‌نایی و نیاز به ساکشن می‌تواند به مخاط نای صدمه زده و استقرار میکروب‌ها در آن را تسهیل کند. به علاوه، باکتری‌های بیماری‌زا می‌توانند بیوفیلم گلیکوکالیکس در سطح لوله درون‌نایی بسازند که آنان را در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و دفاع‌های میزبان حمایت می‌کند. در هنگام ساکشن نیز ممکن است باکتری‌ها کنده شده و دوباره در نای تلقیح شوند، یا ممکن است قطعات ظریف گلیکوکالیکس کنده شده و در راه‌های هوایی دور تر گیر بیفتند و باکتری‌ها را با خود منتقل کنند.

در درصد زیادی از بیماران بدحال، فلور طبیعی حلق دهانی جای خود را به میکروارگانیسم‌های بیماریزا می‌دهد. مهمترین عوامل خطر ساز، فشار انتخاب آنتی‌بیوتیک، انتقال عفونت از سایر بیماران مبتلا یا حامل، یا تجهیزات آلوده و

جدول ۶-۱۵۳ علل میکروبی پنومونی مرتبط با و تیلیاتور

میکروب‌های غیرمقاوم به چند دارو	میکروب‌های مقاوم به چند دارو (MDR)
استرپتوکوک پنومونه	پسودوموناس آئروژینوزا
سایر گونه‌های استرپتوکوک	استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین
هموفیلوس آنفلوانزا	گونه‌های آسستوباکتر
استافیلوکوک اورئوس حساس به متی‌سیلین	انتروباکتریاسه مقاوم به آنتی‌بیوتیک
انتروباکتریاسه حساس به آنتی‌بیوتیک‌ها	گونه‌های انتروباکتر
اسریشیاکری	سویه‌های ESBL - مثبت
کلبسیلا پنومونه	گونه‌های کلبسیلا
گونه‌های پروتئوس	لژیونلا پنوموفیلا
گونه‌های انتروباکتر	بورخولدریا سپاسیا
سراتیا مارسنسن	گونه‌های آسیرزیلوس

توجه: β -ESBL = MDR، متعاقب چنددارویی؛ MRSA، استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین؛ MSSA، استاف اورئوس حساس به متی‌سیلین.

اوایل بستری در بیمارستان باشد. فراوانی نسبی هر یک از عوامل MDR ممکن است از یک بیمارستان به بیمارستان دیگر تفاوت چشمگیری داشته و حتی بین بخش‌های مختلف مراقبت ویژه در یک بیمارستان واحد، متغیر باشد. بسیاری از بیمارستان‌ها گرفتار پسودوموناس آئروژینوزا و MRSA هستند، اما سایر میکروب‌های MDR هم اغلب جنبه اختصاصی برای هر مرکز درمانی دارند. عوامل قارچی و ویروسی نیز با شیوع کمتر می‌توانند موجب VAP شوند، بخصوص در بیمارانی که نقص ایمنی شدید دارند. بندرت، ویروس‌های مرتبط با اجتماع موجب همه‌گیری‌های کوچکی می‌شوند که معمولاً منشأ آنها، کارکنان بهداشتی بیمار هستند.

همه‌گیرشناسی پنومونی عارضه شایع در بیمارانی است که نیاز به تهویه مکانیکی پیدا می‌کنند. میزان شیوع، بسته به جمعیت مورد مطالعه، بین ۶ تا ۵۲ مورد در هر ۱۰۰ بیمار است. به ازای هر روز بستری در ICU، به‌طور متوسط

1. endotracheal tube

مکانیسم های بیماریزایی و راهبردهای پیشگیری از آنها در پنومونی مرتبط با ونتیلاتور	جدول ۷-۱۵۳
مکانیسم های بیماریزایی	راهبرد پیشگیری
استقرار باکتری های بیماریزا در حلق دهانی	خودداری از تجویز دوره های طولانی آنتی بیوتیک
حذف فلور طبیعی	دوره کوتاه آنتی بیوتیک برای پروفیلاکسی، در بیماران در حال اعما*
آسپیراسیون حجم به داخل حلق دهانی هنگام گذاشتن لوله نای	تغذیه روده ای بعد از بیلور**؛ جلوگیری از تجمع زیان مواد باقیمانده در معده؛ استفاده از داروهای حرکت افزا
ریفلاکس معده به مری	خودداری از پروفیلاکسی با داروهای افزایشنده pH معده؛ آلودگی زدایی انتخابی از مجرای گوارشی با آنتی بیوتیک های غیرقابل جذب**
رشد بیش از حد باکتری ها	شستن دست ها به ویژه با برس های آغشته به الکل؛ آموزش کنترل شدید عفونت*؛ جداسازی؛ تمیز کردن دقیق وسایل غیر یکبار مصرف
عفونت متقاطع از بیماران دیگری که کولونیزه شده اند	لوله گذاری درون نای؛ خودداری از تجویز داروهای آرامبخش، رفع فشار در انسداد روده باریک
آسپیراسیون حجم	میکرو آسپیراسیون از اطراف لوله درون نای
لوله گذاری درون نای	استفاده طولانی از ونتیلیاسیون
غیرطبیعی بودن عملکرد بلع	وئتیلاسیون غیرتهاجمی*
تجمع ترشحات در بالای لوله نای	بیدار کردن هر روزه بیمار* از حالت خواب آلودگی، برنامه های قطع تدریجی مصرف*
تغییر مکانیسم های دفاعی دستگاه تنفسی تحتانی	تراکتوسومی زودهنگام از طریق پوست*
	بالا بردن سر تخت*؛ آسپیراسیون مداوم ترشحات زبرگلو ت با لوله های ویژه درون نایی*؛ خودداری از لوله گذاری مجدد، کم کردن داروهای آرامبخش و حمل و نقل بیمار
	کنترل دقیق قند خون*؛ بایین آوردن آستانه تزریق هموگلوبین؛ مایعات غذایی ویژه برای تغذیه روده ای

* راهبردهایی که حداقل در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده کنترل شده، مؤثر بودن آنها ثابت شده است.

** راهبردهایی که نتیجه کارآزمایی های بالینی در مورد آنها منفی یا متناقض بوده است.

اتفاق می افتد. این افزایش نشان می دهد که مرحله نهایی در ایجاد VAP غیروابسته به آسپیراسیون و کلونیزاسیون اوروفارنکس، به دفاع میزبان وابسته است. به نظر می رسد بیماران بسیار بدحالی که سپسیس و تروما دارند چند روز پس از بستری در ICU دچار حالت فلج ایمنی می شوند و در این حالت خطر بروز VAP از همیشه بالاتر است. مکانیسم این سرکوب ایمنی روشن نیست، هرچند عوامل متعددی مطرح شده اند. هیپرگلیسمی بر عملکرد نوتروفیل ها اثر می گذارد و کارآزمایی های اخیر نشان داده اند که تجویز انسولین برای نگه داشتن قند خون در حد طبیعی نتایج مفیدی شامل کاهش خطر عفونت دارد. به علاوه، تزریق مکرر خون، اثر مثبت بر پاسخ ایمنی دارد.

سوء تغذیه است. از بین عوامل ذکر شده، مصرف آنتی بیوتیک مهم ترین عامل خطر است. پاتوژن هایی نظیر پseudomonas آئروژینوزا هرگز عامل عفونت در بیماران با سابقه مصرف آنتی بیوتیک نیستند. تأکید اخیر بر شستن دست ها میزان عفونت های متقابل را کاهش داده است. اینکه چگونه دفاع های دستگاه تنفسی تحتانی مغلوب می شوند و به درستی روشن نیست. تقریباً تمام بیمارانی که لوله گذاری می شوند، میکرو آسپیراسیون پیدا می کنند و حداقل به طور گذرا، باکتری های بیماریزا در بدن آنها کولونیزه (مستقر) می شوند. لیکن فقط حدود یک سوم بیماران کولونیزه دچار VAP می شوند. شمارش کلونی ها به سطح بالایی افزایش می یابد، که اغلب روزها قبل از ایجاد پنومونی بالینی

برانگیخته است. پرسش اصلی این است که برای تعیین تکلیف تشخیص‌های بالینی مثبت کاذب، آیا رویکرد مبتنی بر کشت کمیته ارجحیت دارد یا رویکرد بالینی منگی بر اصول استخراج شده از پژوهش‌های مبتنی بر کشت کمیته. رهنمودهای اخیر IDSA/ATS برای HCAP حاکی از آن است که هر دو رویکرد از نظر بالینی معتبرانند.

رویکرد مبتنی بر کشت کمیته^۱ در رویکرد مبتنی بر کشت کمیته سعی می‌شود براساس سنگینی بار باکتری‌ها، استقرار باکتری (کولونیزاسیون) از عفونت واقعی افتراق داده شود. هر چه نمونه تشخیصی از شاخه‌های دورتر درخت تنفسی گرفته شود، نتایج اختصاصی‌تر خواهد بود و آستانه لازم رشد باکتری برای تشخیص پنومونی و ردکردن استقرار، پایین‌تر در نظر گرفته می‌شود. برای مثال آستانه تشخیصی رشد برای نمونه کمی آسپیره شده از لوله درون‌نایی 10^6 cfu/mL است. درمقابل، نمونه‌ای که با روش برس‌زدن حفاظت شده^۲ از نواحی دوردست‌تر به دست می‌آید آستانه‌ای برابر با 10^3 cfu/mL دارد. از سوی دیگر، حساسیت در نمونه‌گیری از ترشحات دوردست‌تر کاهش می‌یابد، بخصوص اگر با دیدک‌ور (یعنی روش‌هایی بجز برونکوسکوپ) گرفته شوند. تست‌های دیگری که به تشخیص کمک می‌کنند شامل رنگ‌آمیزی گرم، شمارش افتراقی سلول‌ها، رنگ‌آمیزی برای ارگانیزم‌های درون سلولی و افزایش سطح پروتئینی در پاسخ به عفونت می‌باشد. پاشنه آشیل رویکرد کمیته، اثر آنتی‌بیوتیک درمانی است. چنانچه میکروارگانیزم‌ها حساس باشند، یک دوز منفرد آنتی‌بیوتیک می‌تواند شمارش کولونی را به زیر آستانه تشخیصی تنزل دهد. تغییرات اخیر در آنتی‌بیوتیک درمانی بیشترین اهمیت را دارند. بعد از سه روز ویژگی‌های عملیاتی تست‌ها تقریباً مشابه مواردی است که آنتی‌بیوتیک مصرف نشده است. از سوی دیگر، اگر ضمن آنتی‌بیوتیک درمانی، شمارش کولونی بالاتر از آستانه تشخیصی باشد، نشان می‌دهد آنتی‌بیوتیک‌های فعلی اثری ندارند. حتی در زمان نمونه‌گیری تأخیری، ممکن است پاسخ طبیعی میزبان برای کاهش تعداد کولونی‌های کشت به کمتر از آستانه تشخیصی، کافی باشد. به طور خلاصه، تبخیر در تکنیک‌های کشت

تظاهرات بالینی به‌طورکلی تظاهرات بالینی VAP مشابه تمام شکل‌های دیگر پنومونی است: تب، لکوسیتوز، افزایش ترشحات تنفسی، و تراکم ریوی در معاینه فیزیکی، همراه با ظهور یا تغییر ارتشاح در پرتونگاری. در بیماران لوله‌گذاری شده به دلیل شیوع پرتونگاری‌های غیرطبیعی قبل از بروز پنومونی، و محدودیت تکنیک پرتونگاری قابل حمل (پرتابل)، تفسیر عکس‌های پرتونگاری دشوارتر از بیمارانی است که لوله‌گذاری نشده‌اند. سایر تظاهرات بالینی ممکن است شامل تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی، تنزل اکسیژن‌گیری، و افزایش تهویه دقیقه‌ای باشند.

تشخیص هیچ مجموعه ملاک‌های معین و ثابتی برای تشخیص پنومونی در بیمار متصل به دستگاه ونتیلاتور وجود ندارد. عدم امکان شناسایی این بیماران، به تلاش‌هایی که برای پیشگیری و درمان VAP انجام می‌شود لطمه می‌زند، و حتی تخمین تأثیر VAP بر میزان مرگ و میر را زیر سؤال می‌برد.

استفاده مرتب از ملاک‌های بالینی موجب تشخیص زیاده از حد VAP می‌شود، که این امر بیشتر به دلیل سه یافته شایع زیر در بیماران در معرض خطر می‌باشد: (۱) مستقر شدن باکتری‌های بیماری‌زا در نای بیمارانی که لوله‌گذاری شده‌اند، (۲) علل متعدد دیگر برای ایجاد ارتشاح در پرتونگاری بیماران متصل به دستگاه تهویه، و (۳) شیوع علل متعدد برای تب در بیماران بدحال. تشخیص افتراقی VAP شامل مجموعه‌ای از حالت‌های مختلف است: خیز ریوی غیرمعمول، کوفتگی و/یا خونریزی ریوی، پنومونیت افزایش حساسیت، ARDS، و آمبولی ریوی. یافته‌های بالینی در بیماران متصل به دستگاه تهویه که تب یا لکوسیتوز دارند ممکن است علل گوناگونی داشته باشد که شامل اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک، سینوزیت، عفونت دستگاه ادراری، پانکراتیت، و تب دارویی می‌باشند. در اغلب مواردی که تشخیص VAP با تکنیک‌های تشخیصی دقیق رد می‌شود، تشخیص بیماری‌های دیگری به اثبات می‌رسد که تابلوی پنومونی را تقلید می‌کنند. اکثر این تشخیص‌های جایگزین، نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی ندارند؛ یا نیاز به آنتی‌بیوتیک‌هایی متفاوت از VAP دارند؛ یا نیاز به مداخلات درمانی دیگری همچون تخلیه به روش جراحی یا بیرون آوردن کاتتر دارند.

این معضل تشخیصی، بحث‌ها و اختلاف نظرهایی را

1. quantitative-culture approach

2. protected specimen brush method

جدول ۸-۱۵۳ نمره بندی عفونت ریوی بالینی

نمره بندی	ملاک‌ها
	تب (درجه سانتیگراد)
۱	≥ 38.5 اما ≤ 39.9
۲	> 39 یا < 36
	لکوسیتوز
۱	$4000 < \text{WBC} < 11000$
۱	باند‌ها بیشتر از ۵۰٪
	اکسیژن رسانی (mmHg)
۲	نسبت PaO_2 به FIO_2 کمتر از ۲۵۰ بدون ARDS
	پروتئین‌های از ریه
۲	ارتشاح‌های موضعی
۱	ارتشاح‌های تکه تکه یا منتشر
۲	پیشرفت ارتشاح‌ها (بدون ARDS یا نارسایی قلب)
	بررسی نمونه گرفته شده از نای
۱	رشد متوسط تا زیاد
۱	مورفولوژی یکسان در رنگ آمیزی گرم
۱۲	نمره کلی*

* هنگام تشخیص اولیه، پیشرفت ارتشاح معلوم نیست و اغلب نتایج کشت نمونه‌های نای در دسترس نیست؛ بنابراین نمره کلی در ابتدا ۱۰-۸ است.
ARDS، سندرم زجر تنفسی حاد؛ CHF، نارسایی احتقانی قلب.

موجب شد تلاش‌هایی برای بهبود ملاک‌های تشخیصی انجام گیرد. مقیاس نمره‌بندی عفونت بالینی^۱ (CPIS) براساس ملاک‌های بالینی گوناگونی که معمولاً برای تشخیص VAP به کار می‌رفت تدوین گردید (جدول ۸-۱۵۳). با استفاده از CPIS می‌توان بیماران کم‌خطری که شاید فقط نیاز به یک دوره آنتی‌بیوتیک داشته یا اصلاً نیاز به درمان نداشته باشند را انتخاب کرد. به علاوه، مطالعات نشان داده‌اند اگر در رنگ‌آمیزی گرم نمونه‌های لوله نای، باکتری مشاهده نشود، بعید است پنومونی علت تب یا ارتشاح‌های ریوی باشد. اگر پزشک به این یافته‌ها توجه داشته و تشخیص‌های افتراقی محتمل برای بیمار مشکوک به VAP را در ذهن داشته باشد، ممکن است از درمان نابجای این بیماری جلوگیری شود. به علاوه، داده‌های پژوهشی نشان می‌دهند که اگر عوامل بیماری‌زای MDR در کشت نمونه ترشحات لوله نای رشد نکنند، نیازی به پوشش دادن این عوامل نبوده و درمان آنتی‌بیوتیکی حدسی، ساده‌تر می‌شود. رویکرد کشت کمیتهی برونکوسکوپیک به این دلیل در کاهش مرگ و میر نقش دارد که فشار انتخاب آنتی‌بیوتیک را کم می‌کند (در نتیجه خطر عفونت ثانویه با عوامل بیماری‌زای MDR کم می‌شود) و به شناسایی منشأ غیرریوی عفونت کمک می‌کند. ملاحظه اصول فوق در رویکرد تشخیصی بالینی، ممکن است نتایج مشابهی به بار آورد.

سایر مطالعات تصادفی شده بزرگ که اثر سودمند مشابهی را برای کشت کمیتهی در نتایج نشان نمی‌دهند، درمان آنتی‌بیوتیکی را به نتیجه کشت کمیتهی و سایر تست‌های به صورت تنگاتنگ مرتبط نمی‌کند. با توجه به نتایج متناقضی که تنها به صورت نسبی توسط مباحث متودولوژی تعریف شده، گایدلاین‌های IDSA/ATS چنین پیشنهاد می‌کنند که انتخاب بسته به در دسترس بودن و امکانات محلی دارد.

درمان پنومونی مرتبط با ونتیلاتور

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که میزان مرگ و میر با درمان آنتی‌بیوتیکی حدسی نامناسب بالاتر از درمان مناسب است. نکته کلیدی در درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب VAP، توجه به الگوهای مقاومت میکروب‌های احتمالی در هر بیمار است.

کمیتهی حائز اهمیت است و نمونه‌گیری باید به محض شک به پنومونی و قبل از شروع یا تغییر آنتی‌بیوتیک‌ها انجام گیرد. در مطالعه‌ای که تکنیک کمیتهی را با رویکرد بالینی مقایسه نمود، استفاده از کشت‌های کمیتهی نمونه‌های برونکوسکوپي باعث شد مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها طی ۱۴ روز پس از ورود به مطالعه، کاهش چشمگیری پیدا کند و میزان مرگ و میر و میزان نسبی مرگ و میر براساس شدت، در ۲۸ روز بعدی کاهش یابد. به علاوه، عفونت اعضای دیگر در بیماران که به طور تصادفی وارد گروه کشت کمیتهی، شده بودند، بیشتر مشاهده شد. نکته مهم مطالعه این بود که درمان آنتی‌بیوتیکی فقط برای بیمارانی شروع شد که رنگ‌آمیزی گرم ترشحات تنفسی آنها مثبت بود یا علائم ناپایداری همودینامیک داشتند. در گروه برونکوسکوپي، کمتر از نیمی از بیماران تحت درمان پنومونی قرار گرفتند و فقط در یک سوم آنها ارگاناسم‌های زیادی رشد کرد.

رویکرد بالینی اختصاصی بودن تشخیص بالینی VAP

آب آشامیدنی بیمارستان نقایصی داشته باشد.

توصیه استاندارد برای بیمارانی که عوامل خطر ساز عفونت MDR را دارند شامل سه آنتی بیوتیک است که دو تا علیه پseudomonas آئروژینوزا و یکی علیه MRSA عمل کند. انتخاب داروی بتالاکتام می تواند تنوع گسترده ای داشته باشد، با این حال شروع درمان با وسیع الطیف ترین آنها یعنی کارباپنم، در ۱۵-۱۰٪ بیمارانی مناسب نیست.

درمان اختصاصی

پس از مشخص شدن عامل مسبب، درمان حدسی گسترده طیف را می توان به گونه ای تغییر داد که اختصاصاً عامل بیماری زای شناخته شده را پوشش دهد. برای بیمارانی که عوامل خطر ساز MDR دارند، در بیش از نیمی از موارد، رژیم آنتی بیوتیکی را می توان به یک داروی منفرد تقلیل داد؛ همچنین در بیش از یک چهارم موارد، رژیم آنتی بیوتیکی را می توان به ترکیب دو دارویی تقلیل داد. تنها تعداد اندکی از بیمارانی نیاز به تکمیل دوره درمان با ۳ دارو خواهند داشت. اگر کشت ترشحات لوله نای منفی باشد یا رشد کولونی ها در کشت های کمیتهی پایین تر از حد آستانه باشد، چنانچه نمونه قبل از تغییر آنتی بیوتیک ها گرفته شده باشد، قویاً نشان می دهد که مصرف آنتی بیوتیک را باید قطع کرد. عفونت مشکوک یا اثبات شده در سایر اعضا نیز ممکن است نیاز به درمان آنتی بیوتیکی داشته باشد، اما شاید طیف عوامل بیماری زا (و انتخاب آنتی بیوتیک مناسب) متفاوت از VAP باشد. اگر CPIS طی ۳ روز اول کاهش یابد، آنتی بیوتیک ها را باید پس از ۸ روز قطع کرد. دوره ۸ روزه درمان تأثیری برابر با دوره ۲ هفته ای دارد و کمتر موجب ظهور سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک می شود. مهمترین اختلاف نظر در درمان اختصاصی VAP، مربوط به درمان ترکیبی عفونت pseudomonas می باشد. در هیچ کار آزمایی کنترل دار تصادفی شده ای، مزیت درمان ترکیبی با بتالاکتام و آمینوگلیکوزید به اثبات نرسیده است. تجزیه و تحلیل زیر گروه ها در کار آزمایی های دیگر نیز مزیتی برای افزایش میزان بقا نشان نداده اند. میزان شکست بالینی و مرگ در VAP ناشی از pseudomonas آئروژینوزا، به رغم درمان ترکیبی، خارج از حد انتظار است (به مبحث «عدم بهبودی» مراجعه کنید)، و این نشان می دهد که به رژیم های دارویی بهتری، شاید شامل آنتی بیوتیک های استنشاقی، نیاز داریم. درمان VAP ناشی از MRSA با دوز استاندارد

مقاومت آنتی بیوتیکی

اگر خطر عفونت با میکروب های MDR نبود (جدول ۱-۱۵۳)، VAP را می توانستیم با برنامه آنتی بیوتیکی مشابه CAP شدید درمان کنیم. اما فشار انتخاب آنتی بیوتیک باعث می شود در اغلب موارد، میکروب های MDR در نظر گرفته شوند که یا شامل پاتوژن های شایع (MRSA و انتروباکتریاسه ESBL مثبت) و یا پاتوژن های ذاتاً مقاوم (به pseudomonas آئروژینوزا و گونه های آسیتوباکتر) می باشند. احتمالاً، مصرف فراوان داروهای بتالاکتام، به ویژه سفالوسپورین ها، مهمترین عامل خطر ساز برای عفونت با سویه های MRSA و ESBL مثبت می باشد. pseudomonas آئروژینوزا، توانسته به تمام آنتی بیوتیک های معمول مقاومت نشان دهد. متأسفانه، pseudomonas حتی اگر در ابتدا به آنتی بیوتیکی حساس باشد، این آمادگی را دارد که در جریان درمان مقاومت پیدا کند. گاهی ممکن است برداشتن مهار از روی ژن های مقاومت، علت انتخاب دودمان های مقاوم در میان جمعیت بزرگ باکتری های مرتبط با اغلب پنومونی ها باشد. آسیتوباکتر، استنوتروفوموناس مالتوفیلا، و بورخولدنوریا سپاسیا ذاتاً به بسیاری از رژیم های آنتی بیوتیکی حدسی که در ادامه در این فصل آمده است مقاوم اند. VAP ناشی از این میکروب ها در ضمن درمان سایر عفونت ها پدید آمده و همیشه از ابتدای تشخیص، مقاوم بودن آن مشهود است.

درمان تجربی (empirical)

رژیم های توصیه شده درمان حدسی (تجربی) در جدول ۹-۱۵۳ آمده اند. بلافاصله پس از گرفتن نمونه های تشخیصی برای آزمایشگاه، درمان باید شروع شود. مهم ترین عامل برای انتخاب دارو، وجود عوامل خطر ساز برای میکروب های MDR است. انتخاب داروهای گوناگونی که در جدول آمده اند بر اساس الگوهای منطقه ای مقاومت - یک فاکتور بسیار مهم - و مواجهه قبلی بیمار با آنتی بیوتیک ها می باشد.

اکثر بیمارانی که عوامل خطر ساز عفونت MDR را ندارند، با فقط یک دارو قابل درمان هستند. مهمترین تفاوت VAP با CAP، کاهش چشمگیر پاتوژن های غیر معمول (آتیپیک) است؛ تنها استثنای آن لژیونلا است که می تواند یک میکروب بیمارستانی باشد، به ویژه اگر سیستم

جدول ۹-۱۵۳ درمان آنتی‌بیوتیکی حادسی برای پنومونی مرتبط با مراقبت بهداشتی

بیمارانی که عوامل خطر ساز برای میکروب‌های مقاوم به چند دارو (MDR) را ندارند.

سفتراکسون (۲g وریدی هر ۲۴ ساعت) یا سفوناکسیم (۲g وریدی هر ۶ تا ۸ ساعت) یا

موکسی‌فلوکساسین (۴۰۰mg وریدی هر ۲۴ ساعت)، سیپروفلوکساسین (۴۰۰mg وریدی هر ۸ ساعت)، یا

لووفلوکساسین (۷۵۰mg وریدی هر ۲۴ ساعت) یا

آمی‌سیلین / سولباکتام (۳g وریدی هر ۶ ساعت) یا

ارناپنم (۱g وریدی هر ۲۴ ساعت)

بیمارانی که عوامل خطر ساز برای میکروب‌های MDR دارند

۱. یک β -لاکتام:

سفتازیدیم (۲g وریدی هر ۸ ساعت) یا سفیم (۲g وریدی، هر ۱۲-۸ ساعت) یا

پیراسیلین / تازوباکتام (۴/۵ وریدی هر ۶ ساعت)، امی‌نم (۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت یا ۱g وریدی هر ۸ ساعت) یا مروپنم (۱g وریدی، هر ۸ ساعت)، به‌اضافه

۲. یک داروی دوم مؤثر بر باکتری‌های بیمار برای گرم منفی:

جنتامایسین یا تورامایسین (۷mg/kg هر ۲۴ ساعت) یا آمیکاسین (۲۰mg/kg وریدی هر ۲۴ ساعت) یا

سیپروفلوکساسین (۴۰۰mg وریدی هر ۸ ساعت) یا لووفلوکساسین (۷۵۰mg وریدی هر ۲۴ ساعت)، به‌اضافه

۳. یک داروی مؤثر بر باکتری‌های بیمار برای گرم مثبت:

لینزولید (۶۰۰mg وریدی هر ۱۲ ساعت) یا

وانکوماйсین (۱۵mg/kg، هر ۱۲ ساعت ابتدا تا با دوزهای تعدیل شده)

اختصارات: MDR، مقاومت چند دارویی.

مقاومت به بتالاکتام در جریان درمان، یک مسئله مهم به ویژه در عفونت پسودوموناس و گونه‌های انتروباکتر است. عود VAP با همان عامل بیماری‌زای قبلی امکان‌پذیر است زیرا بیوفیلم‌های موجود بر لوله‌های، منبعی برای عرضه مجدد میکروارگانیسم‌ها هستند. البته پژوهش‌ها نشان داده‌اند در VAP ناشی از پسودوموناس، تقریباً نیمی از موارد عود توسط یک سویه جدید ایجاد می‌شوند. احتمالاً علت شکست درمان در VAP ناشی از MRSA، ناکافی بودن سطح وانکومایسین در موضع عفونت است.

تشخیص شکست درمان بسیار دشوار است. در تشخیص افتراقی باید به پنومونی ثانویه ناشی از یک عامل جدید، عفونت خارج ریوی و سمیت دارویی توجه داشت. با CPIS های متوالی می‌توان با دقت پاسخ بالینی را تعقیب کرد، و با کشت‌های کمیته مکرر می‌توان پاسخ میکروبیولوژیک را تعیین نمود. اگر CPIS در روز سوم درمان همچنان بالا باشد، احتمالاً نشانه‌دهنده شکست درمان است. حساس‌ترین بخش CPIS، بهبود اکسیژن‌گیری است.

عوارض

به جز مرگ، مهم‌ترین عارضه VAP، طولانی شدن تهویه

وانکومایسین، با ۴۰٪ شکست بالینی همراه است. یکی از روش‌های مطرح، استفاده از درمان انفرادی با دوز بالا است، اگرچه که این روش درمان با خطر سمیت کلیوی همراه است. علاوه بر این، MIC وانکومایسین در حال افزایش است و درصد بالایی از شکست‌های بالینی هنگامی رخ می‌دهد که MIC در بالای طیف حساسیت است (در واقع $1/5-2\mu\text{g/mL}$). به نظر می‌رسد لینزولید ۱۵٪ مؤثر تر از دوز استاندارد وانکومایسین باشد و به ویژه برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و افراد مبتلا به انواع MRSA با MIC بالا مفید واقع شود.

عدم بهبود

شکست درمان در VAP چندان ناشایع نیست، به ویژه در مواردی که ناشی از میکروب‌های MDR باشد. علاوه بر ۴۰٪ شکست درمان عفونت MRSA با وانکومایسین، درمان VAP ناشی از پسودوموناس، صرف نظر از نوع رژیم دارویی، با ۵۰٪ شکست مواجه می‌شود. علل شکست بالینی بسته به نوع عوامل بیمار و آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت است. درمان نامناسب را معمولاً می‌توان با مصرف رژیم سه دارویی توصیه شده به حداقل رساند (جدول ۹-۱۵۳). البته، ظهور

پیش از آسیب دیدگی در سلامت کامل بوده‌اند. با این حال، عامل بیماری‌زای سببی نیز نقش مهمی ایفا می‌کند. به‌طور کلی میکروب‌های MDR، مرگ و میر قابل انتساب بالاتری نسبت به میکروب‌های غیر MDR دارند. پنومونی ناشی از برخی عوامل بیماری‌زا (مثل استنوتروفوموناس مالتوفیلا) صرفاً نشانگر اختلال شدید دستگاه ایمنی بیماری است که تقریباً مرگ وی اجتناب‌ناپذیر بوده است.

پیشگیری (جدول ۷-۱۵۳) لوله درون‌نایی عامل خطر ساز مهمی برای VAP است، از این رو یک اقدام پیشگیرانه اساسی، عدم لوله‌گذاری بیمار یا حداقل کم‌کردن مدت آن است. استفاده موفق از تهویه غیرتهاجمی با کمک ماسک بینی یا صورت، بسیاری از مسائل لوله درون‌نایی را حذف می‌کند. همچنین، راهبردهایی که مدت استفاده از دستگاه تهویه را کم می‌کنند از طریق متوقف کردن مصرف روزانه مسکن و پروتکل‌های آزاد کردن (weaning) قراردادی تأثیر زیادی در پیشگیری از VAP خواهند داشت.

متأسفانه گاه تن دادن به خطرات، گریزناپذیر است. تلاش‌های قاطع برای زودتر در آوردن لوله درون‌نایی (extubate کردن) ممکن است منجر به لوله‌گذاری مجدد شود که خطر VAP را افزایش می‌دهد. ایجاد رختوژیایی (sedation) مداوم و عمیق، خطر را زیاد می‌کند اما در رختوژیایی خیلی کم، ممکن است بیمار خود لوله را بیرون بکشد که خطرات خود را دارد. برای درمان آنتی‌بیوتیکی باید ارزیابی کنیم. در بیماران اغمایی که نیاز به لوله‌گذاری دارند، یک دوره کوتاه پیشگیری آنتی‌بیوتیکی می‌تواند خطر VAP را کاهش دهد، و داده‌ها حاکی از آن است که آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور کلی میزان VAP را کم می‌کنند. البته، به نظر می‌رسد مهمترین فایده، کاهش میزان بروز VAP زودآغاز^۱ است که معمولاً توسط میکروارگانیسم‌های کمتر بیماری‌زای غیر MDR ایجاد می‌شود. از سوی دیگر، دوره‌های طولانی درمان آنتی‌بیوتیکی، همواره خطر VAP ناشی از میکروب‌های کشنده تر MDR را افزایش می‌دهد. هر چند VAP ناشی از پسودوموناس با تهاجم و مرگ و میر همراه است، اما در بیمارانی که اخیراً آنتی‌بیوتیک نگرفته‌اند نادر است.

راهبرد دیگر برای پیشگیری از VAP، کم‌کردن

مکانیکی است که با افزایش طول اقامت در ICU و بیمارستان همراه است. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که VAP معمولاً باعث می‌شود تهویه مکانیکی یک هفته بیشتر ادامه یابد. با توجه به هزینه‌های تحمیلی این عارضه، برای پیشگیری از آن باید هزینه و تلاش‌های جدی به عمل آورد. در موارد نادر، برخی انواع پنومونی نکروزان (مثلاً در عفونت پسودوموناس آئروژینوزا) موجب خونریزی ریوی شدید می‌شوند. به‌علاوه، عفونت‌های نکروزدهنده، اغلب موجب عوارض درازمدت برونشکتازی و اسکار پارانشیمی می‌شوند که زمینه‌ساز پنومونی‌های راجعه هستند. عوارض درازمدت پنومونی کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. پنومونی موجب حالت کاتوبولیک در بیماری که قبلاً کمبود تغذیه‌ای داشته می‌گردد. تحلیل ماهیچه‌ای و ناتوانی عمومی ناشی از VAP، اغلب نیاز به یک دوره طولانی توانبخشی داشته، و در سالمندان معمولاً مانع از بازگشت آنها به عملکرد مستقل شده و آنها را وابسته به مراقبت در آسایشگاه می‌کند.

پیگیری

اگر بهبود بالینی حاصل شود، معمولاً در ۷۲-۴۸ ساعت پس از شروع درمان ضد میکروبی خود را نشان خواهد داد. یافته‌های پرتونگاری ریه، اغلب در شروع درمان بدتر می‌شوند، بنابراین در پنومونی‌های شدید، کمتر از ملاک‌های بالینی برای ارزیابی پاسخ درمانی مفید واقع می‌شوند. در بیماران مبتلا به پنومونی شدیداً بدحال اغلب تحت پیگیری روزانه با عکس قفسه سینه حداقل تا زمانی که از دستگاه آزاد نشده‌اند قرار می‌گیرند.

پیش‌آگهی VAP با مرگ و میر قابل توجهی همراه است. میزان مرگ و میر خام آن ۷۰-۵۰ درصد گزارش شده است، اما مسئله واقعی، مرگ و میر قابل انتساب^۱ است. بسیاری از بیماران VAP دچار بیماری‌های زمینه‌ای هستند که حتی بدون بروز VAP هم منجر به مرگ می‌شوند. مرگ و میر قابل انتساب در یک مطالعه همگروهانه مطابقت داده شده^۲، بیش از ۲۵٪ بوده است. احتمال مرگ در بیمارانی که دچار VAP می‌شوند حداقل دو برابر بیماران دیگر است. مسلماً تفاوت در ارقام گزارش‌ها تا حدی مربوط به نوع بیماران و ICU‌ها می‌باشد. VAP در بیماران صدمه دیده (ترومایی) با مرگ و میر قابل انتساب همراه نیست، چراکه بسیاری از این بیماران

میکروآسپیراسیون از اطراف بادکنک لوله درون نایی است. صرفاً بلندکردن سر تخت (حداقل ۳۰ درجه افقی ولی ترجیحاً ۴۵ درجه) میزان VAP را کم می‌کند. همچنین، استفاده از لوله‌های درون نایی ویژه که ترشحات جمع شده در بالای بادکنک آنها را می‌توان خارج کرد، می‌تواند از VAP پیشگیری کند. میزان VAP در بیمارانی که نقل و انتقال داده می‌شوند بالا می‌رود، بنابراین مزایا و مضرات نقل و انتقال بیمار به خارج از ICU برای انجام اقدامات تشخیصی یا درمانی را باید به دقت مورد ملاحظه قرار داد.

امروزه کمتر بر عدم مصرف داروهای افزایش دهنده pH معده، و پاکسازی حلق دهانی (اوروفارنکس) تأکید می‌شود، زیرا در چند کارآزمایی بالینی اخیر، نتایج مبهم یا معکوسی مشاهده شده است. همچنین در پاتوژن VAP، کمتر بر رشد مفرط باکتری‌های فلور روده در معده تأکید می‌شود. به طور طبیعی، MRSA و پseudomonas غیر تخمیرکننده و گونه‌های آسیتوباکتر جزو فلور روده نبوده و عمدتاً در بینی و پوست زندگی می‌کنند. سپس شاید تأکید بر کنترل رشد مفرط فلور روده فقط برای گروه‌های خاصی از بیماران مفید باشد، مثل گیرندگان پیوند کبد و بیمارانی که تحت اعمال جراحی مهم داخل شکمی قرار می‌گیرند، یا کسانی که انسداد روده دارند.

در همه گیری‌های VAP ناشی از میکروب‌های خاص، باید احتمال نقصان در موازین کنترل عفونت (به ویژه آلودگی تجهیزات چندبار مصرف) را بررسی کرد. میزان بالای عوامل بیماری‌زایی که قبلاً در یک ICU خاص شایع بوده‌اند می‌تواند نتیجه عفونت متقاطع باشد. آموزش مداوم و یادآوری مستمر شامل شستشوی دست و سایر اقدامات کنترل عفونت، می‌تواند این خطر را کم کند.

پنومونی اکتسابی از بیمارستان (HAP)

هرچند HAP در بیماران لوله گذاری نشده خیلی کمتر از VAP مورد بررسی قرار گرفته است، اما میزان آن در داخل و خارج از ICU مشابه VAP است. مهمترین تفاوت، شیوع بالای میکروب‌های غیر MDR و وضعیت بهتر ایمنی میزبان در بیماران لوله گذاری نشده است. با توجه به شیوع کمتر میکروب‌های MDR، درمان تک‌دارویی در بخش بزرگتری از بیماران HAP قابل انجام است.

تنها عوامل بیماری‌زایی که ممکن است در بیماران غیر

VAP شایعتر باشند، بیهوای‌ها هستند. در بیماران لوله گذاری نشده خطر ماکروآسپیراسیون بیشتر و فشار اکسیژن در مجاری تنفسی تحتانی کمتر است، به همین دلیل نقش بیهوای‌ها پررنگ تر می‌شود. با وجود شیوع بیشتر HAP، بی‌هوای‌ها معمولاً در پنومونی‌های چندمیکروبی مشارکت دارند مگر بیمارانی که حجم زیادی را آسپیره نموده یا در شرایط انسداد روده یا ایلئوس قرار دارند. در درمان CAP، درمان اختصاصی علیه غیرهوای‌ها ضروری نیست (مگر آسپیراسیون واضح رخ داده باشد) زیرا بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های توصیه شده علیه بی‌هوای‌ها فعالیت دارند.

تشخیص HAP در بیماران لوله گذاری نشده دشوار تر از VAP است. گرفتن نمونه مناسب از مجاری تنفسی تحتانی بیماران لوله گذاری نشده بسیار دشوار تر است. همچنین، بسیاری از بیماری‌های زمینه‌ساز HAP، توانایی سرفه کردن را محدود می‌کنند. کشت خون بندرت مثبت می‌شود (کمتر از ۱۵ درصد بیماران)، به همین دلیل در اکثر موارد HAP نمی‌توان از نتایج کشت برای اصلاح رژیم آنتی‌بیوتیکی استفاده کرد. بنابراین، در بیمارانی که عوامل خطر ساز برای میکروب‌های MDR دارند، معمولاً تقلیل رژیم دارویی امکان پذیر نیست. به رغم تمام این دشواری‌ها، چون دفاع میزبان در بیماران غیربستری در ICU بهتر است، میزان مرگ و میر از VAP کمتر است به علاوه خطر شکست درمان در HAP کمتر است.

آبسه ریوی

۱۵۴

Rebecca. M. Baron

Miriam Baron Barshak

آبسه ریوی شامل نکروز و ایجاد حفره در ریه به دنبال عفونت میکروبی می‌باشد. آبسه‌های ریه می‌تواند منفرد یا متعدد باشد ولی معمولاً با یک حفره غالب منفرد با قطر cm < ۲ مشخص می‌شود.

تشخیص آبسه ریوی

شیوع کم آبسه‌های ریه مطالعه آن‌ها را در یک قالب

شرایط بالینی	عوامل بیماری‌زا
آبسه اولیه ریه (معمولاً با عوامل خطر اسپیراسیون)	بی‌هوازی‌ها (نظیر گونه پیتواستریتوکوک، گونه پرووتلا، گونه باکترویدس، استریتوکوک میلری)، استریتوکوک میکرواروفیل
آبسه ثانویه ریه (اکثر اوقات با سرکوب ایمنی زمینه‌ای)	استاف ارتوس، باکتری‌های میله‌ای گرم منفی (نظیر بسودوموناس آروزینوزا، انستروباکتریاسه)، گونه نوکاردیا، گونه آسپرژیلوس، موکورالس، گونه کریبتوکوک، گونه لژیونلا، ردوکوکوس اکویی، پنوموسیستیس جیرووسی
ضایعات آمبولیک	استاف اورتوس (اکثراً از اندوکاردیت)، فوزوباکتریوم نکروفوروم (بیماری لیمبر؛ به متن برای جزئیات مراجعه شود)
عفونت‌های اندمیک (با یا بدون سرکوب ایمنی زمینه‌ای)	مایکوباکتریوم نوپروکولوزیس (همانند مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم کانسای)، گونه کوکسیدبوس، هیس‌توپلاسما کیسولا، نوم، گونه بلاستومایسس، انگل‌ها (نظیر انتاموبیا هیس‌تولیتیکا، پاراگوئیموس و سترمانی، استرونژنیلوبیس استرکورالیس)
شرایط متفرقه	باکتری‌های بیماری‌زا (نظیر استاف اورتوس) بعد از آنفولانزا با سایر عفونت‌های ویروسی، گونه اکتینومایسس

مغزی یا قلبی عروقی قبلی یا بیماری‌های عصبی عضلانی. به علاوه بیماران با اختلال حرکتی مری یا ضایعات مری (تنگی یا تومور) و افرادی که اتساع معده و یا ریفلکس معدی مری دارند به ویژه آن‌هایی که زمان قابل توجهی را در وضعیت خوابیده به سر می‌برند نیز در خطر اسپیراسیون هستند.

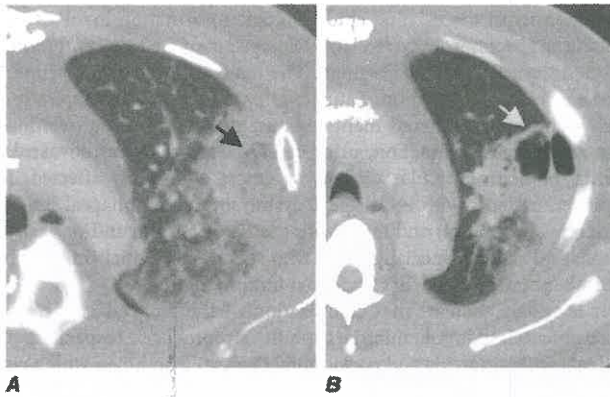
آنچه گمان می‌رود آن است که کلونیز شدن باکتری‌های بی‌هوازی یا استریتوکوک میکرواروفیل^۱ در شیارهای لته‌ای (به ویژه در بیمارانی که التهاب لته یا بیمای پریدونتال دارند) در همراهی با یک عامل خطر اسپیراسیون، اهمیت ویژه‌ای در بروز آبسه ریوی دارد. در حقیقت بسیاری از پزشکان در نبود دندان، به عنوان عاملی برای کلونیزاسیون باکتری‌ها در ایجاد آبسه، این عامل را بسیار نادر در نظر می‌گیرند.

اهمیت این عوامل خطر در ایجاد آبسه‌های ریوی با کاهش قابل توجه میزان بروز آبسه در اواخر دهه ۱۹۴۰ بهتر مشخص می‌شود زمانی که با تغییری در شیوه جراحی دهانی هم‌زمان می‌شود: در آغاز این دوره، این عمل‌ها دیگر در وضعیت نشسته بودن لوله داخل نای کاف‌دار انجام نمی‌شد لذا میزان وقایع مربوط به اسپیراسیون حوالی عمل کاهش یافت. به علاوه، آغاز پنی‌سیلین در همان دوره زمانی میزان بروز و مرگ‌ومیر ناشی از آبسه‌های ریه را به طور قابل توجهی کاهش داد.

کارآزمایی کنترل شده تصادفی دشوار می‌سازد. هرچند بروز آبسه‌های ریه در دوره بعد از آنتی‌بیوتیک کاهش می‌یابد، ولی آن‌ها هنوز هم یک علت عمده‌ی مرگ‌ومیر به شمار می‌آیند. آبسه‌های ریه معمولاً در دو دسته اولیه (حدود ۸۰٪ موارد) یا ثانویه مشخص می‌گردند. آبسه‌های اولیه ریه معمولاً در اثر اسپیراسیون ایجاد می‌شوند و در اصل توسط باکتری‌های بی‌هوازی و در غیاب بیماری ریوی یا سیستمیک زمینه‌ای به وجود می‌آیند. آبسه‌های ثانویه در شرایط زمینه‌ای مانند مراحل بعد انسدادی (به عنوان مثال اجسام خارجی برونش یا تومور) یا پروسه‌ای سیستمیک (به عنوان مثال عفونت HIV یا شرایط دیگر نقص ایمنی) ایجاد می‌شوند. آبسه‌های ریه هم‌چنین می‌تواند در دو دسته حاد (مدت زمان کمتر از ۴ تا ۶ هفته) یا مزمن (حدود ۴۰٪ موارد) مشخص شوند.

اپیدمیولوژی

بخش عمده اطلاعات اپیدمیولوژیک در دست دربرگیرنده آبسه‌های ریوی اولیه است. در کل مردان میانسال بیش‌تر از زنان میانسال مبتلا می‌شوند. مهم‌ترین عامل خطر آبسه‌های اولیه ریوی اسپیراسیون است بیمارانی که در خطر ویژه برای اسپیراسیون هستند بیش‌تر مبتلا می‌شوند از جمله موارد زیر؛ بیمارانی که سطح هوشیاری تغییر یافته دارند، الکلی‌ها، مصرف بیش از حد مواد مخدر، تشنج، اختلال بولبار، وقایع عروقی



A

B

شکل ۱-۱۵۴ CT ریه نشان دهنده ایجاد آبسه های ریه. بیمار با نقص ایمنی به علت لنفوم زمینه ای دچار پنومونی شدید ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا شده است که با ارتشاح در سمت چپ ریه و نکروز نواحی مرکزی مشخص است (عکس A، پیکان سیاه)، ۲ هفته بعد، نواحی کلونیه با سطح مایع هوا در ناحیه معلوم است که مرتبط با تشکیل آبسه ریه است (عکس B - پیکان سفید).

بیماری زایی

بسه های ریوی اولیه به نظر می رسد ایجاد آبسه های اولیه ریه اساساً از باکتری های بی هوازی (همانند سترپتوکوک میکرواروفیل) موجود در شیارهای لته است که به اخل پارانشیم ریه در میزبان مستعد آسیب می شود (**جدول ۱-۱۵۴**). بنابراین بیمارانی که در آن ها آبسه اولیه ریه ایجاد می شود معمولاً با مقادیر زیادی از مواد آسیب ریزه مواجه هستند یا آن که قادر به پاکسازی حجم باکتری نیستند. در غاز پنومونیت ایجاد می شود (این حالت در بافت هایی که با سید معده آسیب می بینند تشدید می شود)؛ سپس، در یک وره ۷ تا ۱۴ روزه باکتری های بی هوازی نکروز پارانشیمی و فره ایجاد می کنند که گسترش آن بسته به تعامل میان یزبان - بیماری را دارد (**شکل ۱-۱۵۴**). بی هوازی ها به نظر می رسد نکروز بافتی بیش تری را در عقونتهای پلی میکروبی ایجاد می کنند در حالی که عوامل تهاجمی اکتری های مختلف با هم عمل کرده و آسیب بافتی سترده تری به وجود می آورند.

بسه های ریوی ثانویه

بیماری زایی آبسه های ثانویه، به عامل مستعدکننده آن بستگی دارد. برای مثال در وارد انسداد برونش ناشی از بدخیمی یا یک جسم خارجی، ایعه انسدادی مانع پاکسازی اوروفارنکس و در نتیجه سبب یجاد آبسه می شود. در شرایط زمینه ای سیستمیک [تظیر رکوب ایمنی بعد از پیوند مغز استخوان یا ارگان توپر (سالیید)]، اختلال مکانیسم های دفاعی در میزبان منجر به

افزایش استعداد برای ایجاد آبسه های ریوی توسط طیف گسترده ای از عوامل بیماری زا از جمله ارگانیسم های فرصت طلب (**جدول ۱-۱۵۴**) می شود.

آبسه های ریه هم چنین از آمبولی های عفونی منشأ می گیرند چه در اندوکاردیت دریچه تریکوسپید (که معمولاً استاف اورئوس را در بر می گیرد) یا در سندرم لمیر (Lemierre's syndrome)، که در آن عفونت از حلق آغاز می شود (که به صورت معمولی فوزوباکتریوم نکروفوروم را شامل می شود) و سپس به گردن و غلاف کاروتید (که ورید ژوگولار را در بر می گیرد) گسترش می یابد و ترومبوفلیت عفونی را ایجاد می کند.

بیماری زایی و میکروبیولوژی

آبسه های اولیه ریه در آبسه های اولیه ریه، سگمان های وابسته به جاذبه (بخش خلفی لوب های فوقانی و بخش های فوقانی لوب های تحتانی) شایع ترین مکان هایی هستند که مستعد لوب مواد آسیب ریزه شده هستند. به طور کلی، ریه راست بیش تر از ریه چپ تحت تأثیر قرار می گیرد زیرا شاخه اصلی برونش راست زاویه کمتری دارد. در آبسه های ثانویه مکان آبسه ها بسته به عامل زمینه ای متغیر است.

آبسه های ریوی اولیه از لحاظ میکروبیولوژی معمولاً پلی میکروبی هستند، که در درجه اول شامل ارگانیسم ها بی هوازی همانند استرپتوکوک میکرواروفیل می باشند (**جدول ۱-۱۵۴**). بازایی و کشت بی هوازی ها در صورت آلوده شدن نمونه ها با میکروب های فضای دهانی، در صورت

است که معمولاً با آبسه‌های ریوی بی‌هوازی دیده می‌شود. بیماران زیرمجموعه آبسه‌های عفونی ریه ممکن است ترشحات مخاطی بی‌رنگ و خلط بدبو یا بدطعم گزارش کنند. بیماران با آبسه‌های ریوی ناشی از ارگاناسم‌های بی‌هوازی همانند استاف ارنوس ممکن است با شرایط بدتری تظاهر کنند که تب‌های بالا و پیشروی سریع مشخص می‌گردد.

یافته‌های معاینات بالینی می‌تواند شامل تب‌ها، ساختار دندانی ضعیف، و یا بیماری لته باشد، همچنین صداهای تنفسی آمفوریک و یا کاورنوس در سمع ریه نیز شنیده می‌شود. یافته‌های دیگری ممکن است شامل چماقی شدن انگشتان یا عدم وجود رفلکس عقی زدن نباشد.

تشخیص افتراقی

تشخیص افتراقی آبسه‌های ریه شامل مراحل غیرعفونی است که منجر به ضایعات حفره‌ای ریه می‌شود از جمله انفارکت، بدخیمی، سکستراسیون (نظیر گرانولوماتوزیس همراه با پلی‌آنژیت)، کیست‌ها و بول‌های ریوی حاوی مایع، و آمبولی چرکی (به عنوان مثال از اندوکاردیت دریچه تریکوسپید).

تشخیص

وجود آبسه ریه با تصویربرداری قفسه سینه مشخص می‌شود. هرچند رادیوگرافی قفسه سینه معمولاً یک حفره با جدار ضخیم همراه با سطح مایع - هوا نشان می‌دهد، سی‌تی‌اسکن (CT) امکان تشخیص بهتر و بررسی سریع‌تر شواهد ایجاد حفره را فراهم می‌کند. علاوه بر این با CT اطلاعات بیش‌تری در ارتباط با علل زمینه‌ای ممکن برای آبسه ریه از جمله بدخیمی حاصل می‌شود و ممکن است به تمایز یک آبسه سطحی از عفونت پلورا کمک کند. این تمایز از ملزومات مهم برای درمان است، زیرا یک عفونت فضای پلورا (همانند آمپیم) ممکن است نیاز به درمان فوری داشته باشد.

همان‌طور که قبلاً شرح داده شد (به "بیماری‌زایی و میکروبیولوژی" در بالا توجه شود)، در گذشته روش‌های تشخیصی تهاجمی (نظیر اسپیراسیون از طریق نای) بیش‌تر انجام می‌شد در حالی که اخیراً درمان تجربی شامل داروهای هدفمند ارگاناسم‌های بی‌هوازی بیش‌تر استفاده می‌شود. در حالی که خلط را می‌توان به روش غیرتهاجمی برای رنگ‌آمیزی گرم و کشت جمع‌آوری نمود، که حاصل آن یک عامل

نیاز به انتقال سریع کشت‌ها به آزمایشگاه، در صورت نیاز برای plat گذاری زودهنگام همراه با شیوه‌های ویژه کشت، زمان طولانی لازم برای رشد کشت، و در صورت نیاز برای جمع‌آوری نمونه‌ها قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک، دشوار می‌شود. در صورت توجه به این موارد، میزان حصول گونه‌های خاص تا ۷۸٪ بالا گزارش شده است.

از آنجایی که مشخص نیست که دانستن مشخصات گونه‌های بی‌هوازی مسبب بر پاسخ به درمان در آبسه اولیه ریه نقش داشته باشد، فعالیت‌ها از استفاده از شیوه‌های اختصاص یافته برای کسب نمونه کشت دور شده است؛ از جمله اسپیراسیون از طریق نای و لاواژ برونکوالوئولار با نمونه‌های حفاظت شده حاصل از برس زدن که بهبود مواد کشت را در حالی که مانع آلودگی ناشی از فضای دهانی می‌شود، امکان‌پذیر می‌سازد. زمانی که هیچ عامل بیماری‌زایی از آبسه اولیه ریه جدا نشود (شرایطی که در ۴۰٪ موارد وجود دارد)، به این آبسه یک آبسه غیراختصاصی ریه گفته می‌شود، البته حضور بی‌هوازی‌ها معمولاً احتمال می‌رود. آبسه عفونی ریه اشاره به تنفس بدبو، خلط، یا آمپیم دارد و اصولاً برای آبسه ریوی بی‌هوازی تشخیصی است.

آبسه‌های ثانویه ریه در عوض، آبسه‌های ثانویه ریه از لحاظ میکروبیولوژی در برگرفته طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها است و عفونت ناشی از پseudomonas آروژینوزا و سایر ارگاناسم‌های گرم منفی بسیار شایع است. به علاوه صف طولی از عوامل بیماری‌زا در بیماران نواحی اندمیک معین و در شرایط بالینی خاص (نظیر بروز قابل توجه عفونت‌های قارچی در بیماران سرکوب ایمنی به دنبال پیوند مغز استخوان یا ارگان‌های توپر) قابل شناسایی است. از آنجایی میزبان‌ها و بیماران دچار نقص ایمنی بدون تظاهر معمول آبسه اول ریه ممکن است با خیل گسترده‌ای از ارگاناسم‌های غیرمعمول دچار عفونت شوند (جدول ۱-۱۵۴)، و این مورد اهمیت ویژه‌ای را برای به دست آوردن نمونه کشت برای درمان هدفمند دارد.

علائم بالینی

علائم بالینی در آغاز ممکن است به علائم پنومونی شبیه باشد و با تب، سرفه، تولید خلط و درد قفسه سینه همراه باشد. تظاهرات مزمن‌تر و خفیف‌تر شامل عرق شبانه، خستگی، و آنمی

بیماری زاست، ولی احتمال دارد عفونت چند میکروبی وجود داشته باشد و نتایج کشت نمی تواند بازتاب حضور ارگانیسم های بی هوازی باشد. بسیاری از پزشکان معتقد هستند که خلط با بوی عفونی در حقیقت برای عفونت بی هوازی تشخیصی است.

وقتی که یک آبنس ثانویه ریه وجود دارد یا از درمان تجربی پاسخی دریافت نمی شود، کشت خلط و خون علاوه بر مطالعات سرولوژی برای عوامل بیماری زای فرصت طلب (نظیر ویروس ها و قارچ های مسبب عفونت در میزبان دچار سرکوب ایمنی) توصیه می شود. علاوه بر این، گازهای تشخیصی بیش تر، نظیر برونکوسکوپي همراه با لاواژ برونکوالوژلار یا جمع آوری نمونه حفاظت شده حاصل از برس زدن و آسپیراسیون سوزنی از طریق پوست با هدایت CT، می توان انجام داد. خطراتی که این روش های تشخیصی تهاجمی با آن مواجه هستند شامل موارد زیر است: نشت محتویات آبنس به سایر بخش های ریه (با برونکوسکوپي) و پنوموتوراکس و ایجاد فیستول برونکوپلورال (با آسپیراسیون سوزنی تحت هدایت CT)، به هر حال تشخیص زودهنگام در آبنس های ثانویه، مخصوصاً در میزبان با نقص ایمنی به طور ویژه مهم است، زیرا این بیماران شکننده و در خطر عفونت با صف طولیلی از عوامل بیماری زا هستند، بنابراین، کم تر از سایر بیماران احتمال دارد که به درمان تجربی پاسخ دهند.

آبنس ریه

درمان

در دسترس بودن آنتی بیوتیک ها در دهه های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰، درمان با این دسته دارویی را به عنوان اولین رویکرد به درمان آبنس ریه قرار داده است. در گذشته به جراحی بیش تر اعتماد می شد. برای چندین دهه پنی سیلین به دلیل پوشش دهی بی هوازی ها، آنتی بیوتیک انتخابی برای آبنس های اولیه ریه بود؛ هر چند به دلیل تولید بتالا کتامازها توسط بی هوازی های دهانی، ثابت شده که کلیندامایسین در کارآزمایی های بالینی بر پنی سیلین اولویت دارد. برای آبنس های اولیه ریه، رژیم پیشنهادی شامل موارد زیر است: (۱) کلیندامایسین (۶۰۰ mg وریدی سه بار در روز؛ سپس با رفع تب و بهبود بالینی، ۳۰۰ mg خوراکی چهار بار در روز) یا (۲) تجویز وریدی ترکیب بتالا کتام / بتالا کتاماز و به دنبال آن (زمانی که شرایط بیمار ثبات یافت) آموکسی سیلین - کلاوولانات خوراکی. این درمان تا زمانی که تصویربرداری ثابت کند که آبنس ریه

برطرف شده یا به صورت اسکار کوچکی پسرفت کرده، باید ادامه یابد. طول درمان از ۳-۴ هفته تا ۱۴ هفته می تواند متغیر باشد. مطالعه کوچکی نشان داد که موکسی فلوکسازین (۴۰۰ mg در روز خوراکی) به اندازه آمپی سیلین - سولباکتام مفید بوده و به خوبی تحمل می شود. قابل توجه آن که، مترونیدازول به صورت تک دارویی مفید نیست؛ این دارو ارگانیسم های بی هوازی را پوشش می دهد ولی استرپتوکوک های میکرواروفیل که اکثراً بخش هایی از فلور ترکیبی آبنس های ریوی اولیه را تشکیل می دهند، پوشش نمی دهد.

در آبنس های ریوی ثانویه، پوشش آنتی بیوتیکی باید بر روی عامل بیماری زای مشخص شده متمرکز شود، و یک دوره طولانی (تا زمانی که پاکسازی آبنس قطعی شود) اکثراً لازم است. رژیم ها و دوره های درمانی بسته به شرایط ایمنی میزبان و عامل بیماری زای شناخته شده متفاوت است. مداخلات دیگر نیز ممکن است لازم باشد از جمله رفع ضایعات انسدادی یا درمان شرایط زمینه ای مستعدکننده بیمار به آبنس ریه. به طور مشابهی اگر شرایط بیمارانی که به عنوان آبنس اولیه ریه فرض می شوند رو به بهبودی نرفت، مطالعات بیش تری جمعیت رد کردن عوامل زمینه سازی که شرایط را برای آبنس های ثانویه ریه مستعد می کند لازم است.

هم چنین حدود هفت روز زمان می برد تا تب در بیماران با درمان مناسب فروکش کند، در حالی که ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران ممکن است اصلاً پاسخ ندهند و تب ادامه یافته و حفره آبنس در تصویربرداری پیشرفت کند. آبنس با قطر $6-8\text{cm}$ کمتر محتمل است بدون مداخلات اضافی به درمان آنتی بیوتیکی پاسخ دهد. گزینه های درمانی برای آن هایی که به آنتی بیوتیک پاسخ نمی دهند و آن هایی که مطالعات قادر به تعیین سایر عوامل بیماری زای قابل درمان نیست شامل جداسازی جراحی و درناژ آبنس از راه پوست به ویژه در افرادی است که کاندید خوبی برای جراحی نیستند. عوارض محتمل در درناژ از راه پوست شامل آلودگی فضای پلورا با باکتری و پنوموتوراکس و هموتوراکس است.

عوارض

سایز حفره ای بزرگ تر در تظاهرات آبنس ممکن است با ایجاد تغییرات کیستیک دایمی (پنوموتوسل) یا برونشکتازی مرتبط باشد. عوارض محتمل، بیش تر شامل عود آبنس ها علی رغم درمان مناسب، گسترش به فضای پلورا همراه با

ترومبوز سیاهرگ‌های

عمقی و ترومبوآمبولی
ریوی

Samuel Z. Goldhaber

همه‌گیرشناسی

ترومبوآمبولی وریدی^۱ (VTE)، که شامل ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریوی (PE) است، که می‌تواند مرگ‌ومیر و ناتوانی قلبی عروقی ایجاد کند. در ایالات متحده سالانه بین ۱۰۰,۰۰۰ تا ۱۸۰,۰۰۰ مرگ مرتبط با PE رخ می‌دهد که PE را به عنوان شایع‌ترین علت قابل پیش‌گیر مرگ در بیماران بستری معرفی می‌کند. VTE می‌تواند با ایجاد PE باعث مرگ شود و افرادی که زنده مانده‌اند نیز ممکن است دچار هیپر تانسین ترومبوآمبولیک مزمن ریوی و سندرم پس‌التهاب وریدی^۲ شوند. هیپر تانسین ترومبوآمبولیک مزمن ریوی اغلب ناتوان‌کننده بوده و باعث تنگی نفس می‌گردد. یکی از پیامدهای دیررس DVT، سندرم پس‌التهاب وریدی است که سرانجام در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به DVT روی می‌دهد. این سندرم (که سندرم پس‌ترومبوتیک یا نارسایی وریدی مزمن نیز خوانده می‌شود)، یکی از پیامدهای دیررس DVT بوده و باعث می‌شود دریچه‌های وریدی پا ناتوان شده و در نتیجه مایع بینابینی تراوش گردد. بیماران از تورم مزمن ساق و مچ پا و درد ساق پا، به ویژه پس از ایستادن طولانی‌مدت، شکایت دارند. این سندرم، در شدیدترین حالت باعث زخم‌شدن پوست، می‌گردد (شکل ۱-۳۰۰).

پاتوفیزیولوژی

التهاب و فعال‌سازی پلاکت تریاد ویرشو شامل التهاب، افزایش انعقادپذیری، و آسیب اندوتلیوم منجر به حرکت پلاکت‌های فعال شده می‌شود که ذرات کوچکی را رها می‌کند. این ذرات کوچک شامل واسطه‌های پیش‌التهابی است که به نوتروفیل‌ها متصل می‌شود و آن‌ها را تحریک به

ایجاد آمپیم، هموپتزی تهدیدکننده حیات، و آسیب‌راسیون وسیع محتویات آبه ریه.

پیش‌آگهی و پیش‌گیری

مرگ‌ومیر گزارش شده برای آبه‌های اولیه حدود ۲٪ است در حالی که این میزان در مورد آبه‌های ثانویه به طور کلی بیش‌تر (به مقدار ۷۵٪ در برخی مطالعات مربوط به گروهی از موارد) است. باقی فاکتورهای ضعیف مربوط به پیش‌آگهی شامل سن < ۶۰ سال، وجود باکتری‌های بی‌هوازی، وجود تظاهرات سپسیس، دوره علائم < ۸ هفته، و سائز آبه $< 6\text{ cm}$

کاهش عوامل خطر زمینه‌ای ممکن است بهترین رویکرد در جهت پیش‌گیری از آبه‌های ریه باشد، با توجهی که به حفاظت مجاوری هوا، بهداشت دهانی، و کم کردن میزان خواب‌آورها همراه با بالا آوردن سر تخت در مورد بیمارانی که در خطر آسیب‌راسیون هستند (نظیر گیرندگان پیوند مغز استخوان یا ارگان‌های توپر یا بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها به طور قابل توجهی با عفونت HIV سرکوب شده است) معطوف می‌شود.

رویکرد به بیمار آبه ریه:
آبه ریه

برای بیماران با آبه ریه و احتمال اندک بدخیمی (از نظر مصرف‌کنندگان دخانیات > ۴۵ سال) و با فاکتورهای خطر آسیب‌راسیون، منطقی است درمان تجربی تجویز شود و سپس در صورتی که درمان با پاسخ همراه نبود ارزیابی‌های بیش‌تر انجام شود. هرچند برخی از پزشکان ممکن است حتی در آبه‌های ریوی اولیه در ابتدا انجام کشت را انتخاب کنند. در بیماران با فاکتورهای خطر بدخیمی یا سایر شرایط زمینه‌ای (به ویژه میزبانان با سرکوب ایمنی) یا در تظاهرات غیرمعمول، کارهای تشخیصی سریع‌تر باید مدنظر قرار گیرد از جمله برونکوسکوپی همراه با بیوپسی یا آسیب‌راسیون سوزنی با هدایت CT. باید در بیمارانی که شرح حال، علائم، یا یافته‌های تصویربرداری با انسداد احتمالی برونش مطابقت دارد، برونکوسکوپی زودهنگام باید انجام شود. در بیمارانی از مناطق اندمیک برای توپرکلوزیس یا بیماران با سایر عوامل خطر برای توپرکلوزیس (نظیر عفونت زمینه‌ای HIV)، نمونه‌های خلط موجود باید به صورت زودهنگام برای رد این بیماری بررسی شود.

1. venous thromboembolism

2. postphlebotic syndrome



شکل ۲-۳۰۰ ترومبوز ورید عمقی در اتوپسی



شکل ۱-۳۰۰ ایجاد زخم پوستی در قوزک خارجی ناشی از سندرم بعد ترومبوز پا

سیاهرگی و سرخرگی همراه است. دیگر عوامل زمینه‌ساز شایع عبارتند از: سرطان، هیپرتانسیون شریانی سیستمیک، بیماری ریوی انسدادی مزمن، مسافرت هوایی طولانی‌مدت، آلودگی هوا، چاقی، کشیدن سیگار، مصرف بالای گوشت قرمز، ضد بارداری‌های خوراکی، بارداری، جایگزینی هورمونی پس از یائسگی، جراحی، و تروما.

ایجاد آمبولی هنگامی که ترومبوزهای عمقی سیاهرگی (شکل ۲-۳۰۰) از محل تشکیل خود جدا می‌شوند، در ورید اجوف، دهلیز راست و بطن راست آمبولیزه شده و به گردش خون سرخرگی ریه راه یافته و نهایتاً آمبولی ریوی حاد ایجاد می‌کنند. گاهی این ترومبوزها به صورت اتفاقی و متناقضی از طریق سوراخ بیضی باز یا نقص دیواره بین دهلیزی (ASD) مجدداً به گردش خون سرخرگی انتقال می‌یابند. بسیاری از بیماران با آمبولی ریه هیچ شواهدی از DVT ندارند زیرا لخته در خود ریه آمبولیزه شده است.

فیزیولوژی شایع‌ترین ناهنجاری تبادل گاز، هیپوکسمی (کاهش PO_2 سرخرگی) و افزایش شیب فشار اکسیژن آلوئولی - سرخرگی است که نشان‌دهنده کافی نبودن انتقال O_2 از طریق ریه‌ها است. فضای مرده آناتومیک افزایش می‌یابد زیرا گاز فرو برده شده وارد واحدهای تبادل گازی ریه

آزادسازی مواد هسته‌ای کرده و شبکه‌های خارج سلولی بافت مانند ایجاد می‌کند که به آن تله‌های خارج سلولی نوتروفیل^۱ می‌گویند. این شبکه‌های پروترومبینی از هیستون تشکیل شده‌اند که تجمع پلاکتی را تحریک می‌کند و ایجاد ترومبین وابسته به پلاکت را به پیش می‌برد. ترومبوز وریدی شکل می‌گیرد و در یک محیط استازی، تنش کمبود اکسیژن، و تنظیم افزایشی ژن‌های پیش‌التهابی، تظاهر می‌یابد.

حالت‌های پروترومبوتیک دو مورد از شایع‌ترین جهش‌های ژنتیکی اتوزومی غالب عبارتند از: فاکتور V لیدن، که موجب مقاومت به پروتئین C فعال می‌شود (این پروتئین، فاکتور انعقادی V و VIII را غیرفعال می‌کند)، و جهش ژن پروترومبین، که غلظت پروترومبین پلاسما را افزایش می‌دهد (فصل‌های ۷۸ و ۱۴۲). آنتی ترومبین، پروتئین C و پروتئین S، مهارکننده‌های انعقادی طبیعی در بدن هستند. کمبود این فاکتورها با VTE همراه است؛ این کمبودها نادر هستند. سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی شایع‌ترین علت اکتسابی ترومبوفیلی بوده و با ترومبوزهای

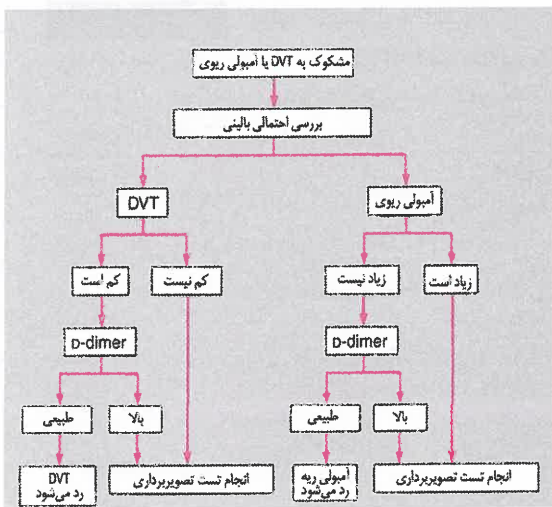
۴. افزایش مقاومت مجاری هوایی به علت انقباض راه‌های هوایی بعد از برونش‌ها.
۵. کاهش کمپلانس (اتساع‌پذیری) ریوی به علت خیز ریوی، خونریزی ریوی و از بین رفتن سورفکتانت.

هیپرتانسیون ریوی، کارکرد غیرطبیعی بطن راست (RV)، و میکروانفارکت‌های بطن راست

انسداد شریان پولمونی سبب افزایش فشار شریانی و مقاومت عروق ریوی می‌شود. وقتی کشش دیواره RV زیاد می‌شود، به دنبال آن گشادی و اختلال RV رخ می‌دهد همراه با آزاد شدن بیومارک‌های قلبی و پپتید ناتریورتیک مغزی. سپتوم بین بطنی به سمت دهلیز چپ ذاتاً نرمال، برجسته شده و به آن فشار وارد می‌کند. اختلال دیاستولیک بطن چپ اتساع‌پذیری بطن چپ را کاهش می‌دهد و پرشدگی آن را دچار اشکال می‌کند. افزایش کشش دیواره بطن راست نیز به شریان کرونر فشار آورده و تأمین اکسیژن میوکاردی را محدود می‌کند و ایسکمی شریان کرونر راست و میکروانفارکت‌های بطن راست همراه با آزاد شدن بیومارک‌های قلبی نظیر تروپونین را تسریع می‌کند. کمتر پرشدگی بطن چپ ممکن است منجر به افت خروجی بطن چپ قلب و فشار سیستمیک شریانی به همراه کلاپس گردش خون و مرگ شود.

طبقه‌بندی آمبولی ریه و ترومبوز وریدی عمقی

آمبولی ریه PE وسیع (massive) در ۵ تا ۱۰٪ موارد رخ می‌دهد و ویژگی آن عبارت است از ترومبوز وسیعی که حداقل نیمی از ساختار عروقی ریه را متأثر می‌سازد. تنگی نفس، سنکوپ، افت فشار و سیانوز مهم‌ترین مشخصه PE وسیع است. بیماران با PE وسیع ممکن است در شوک قلبی تظاهر پیدا کنند و می‌توانند در اثر نقص آرگانی بدن دچار مرگ شوند. **PE تحت وسیع (submassive)** در حدود ۲۰ تا ۲۵٪ بیماران رخ می‌دهد و با اختلال RV علی‌رغم فشار سیستمیک شریانی نرمال مشخص می‌شود. ترکیب نقص قلب راست و آزاد شدن بیومارک‌های قلبی نشان‌دهنده افزایش احتمالی سیر بدتر شدن بالینی است. **PE کم‌خطر (low risk)** حدود ۷۰ تا ۷۵٪ موارد را تشکیل می‌دهد. این بیماران پیش‌آگهی عالی دارند.



شکل ۳۰۰-۳ تصمیم‌گیری برای انجام تصویربرداری تشخیصی. برای بررسی احتمال بالینی به جدول ۱-۲۶۲ نگاه کنید.

نمی‌شود. فضای مرده فیزیولوژیک افزایش می‌یابد زیرا تهویه هوا به واحدهای تبادل گاز فراتر از جریان خون سیاهرگی از طریق مویرگ‌های ریوی است. سایر ناهنجاری‌های پاتوفیزیولوژیک عبارت‌اند از:

۱. افزایش مقاومت رگ‌های ریه به علت انسداد رگی یا عوامل عصبی - هورمونی تنگ‌کننده رگ‌ها از جمله سروتونین توسط پلاکت‌ها. آزادسازی میانجی‌های وازواکتیو می‌تواند موجب عدم انطباق تهویه - خورسانی در مکان‌های دور از لخته شود، در نتیجه برخلاف انتظار، یک آمبولی ریوی کوچک موجب یک اختلاف بزرگ بین شیب اکسیژن آلوئولی - سرخرگی شود.
۲. اختلال در تبادل گاز به علت افزایش فضای مرده آلوئولی ناشی از انسداد رگی و هیپوکسمی ناشی از کاهش تهویه آلوئولی نسبت به میزان خورسانی در ریه‌ای که مسدود نشده است، شنت راست به چپ و انتقال مختل شده مونواکسیدکربن به سبب از دست دادن سطح تبادل گاز.
۳. افزایش تهویه آلوئولی به دلیل تحریک واکنشی گیرنده‌های تحریک‌پذیر.

ترومبوز ورید عمقی DVT اندام انتهایی تحتانی
معمولاً در ساق شروع می‌شود و در جهت بالا به سمت ورید پوپلیته، ورید فمورال و وریدهای ایلپاک پیشروی می‌کند. DVT پا حدود ۱۰ برابر شایع‌تر از DVT اندام انتهایی فوقانی است (که اکثراً با جاگذاری ضربان‌ساز، دفیبریلاتورهای داخل قلبی، یا کاتترهای دایمی ورید مرکزی تسریع می‌شود). احتمال DVT اندام فوقانی با افزایش قطر و تعداد لومن کاتتر بیش‌تر می‌شود. ترومبوز ورید سطحی معمولاً با اریتم، تندرns، و یک حالت "طنابی قابل لمس" تظاهر می‌یابد. بیماران در خطر گسترش ترومبوز به سیستم ورید عمقی هستند.

تشخیص

ارزیابی بالینی PE به عنوان "نقاب پوش بزرگ" شناخته می‌شود. تشخیص دشوار است زیرا علائم و نشانه‌ها غیراختصاصی هستند. شایع‌ترین علامت معمول دشواری تنفس (breath lessness) غیر قابل توجیه است. وقتی PE مخفی در همراهی با نارسایی قلبی احتقانی آشکار یا پنومونی رخ می‌دهد، پیشرفت بالینی علی‌رغم درمان طبی استاندارد بیماری همراه رخ نمی‌دهد. این سناریو با یک راهنمای بالینی برای PE احتمالی همراه است.

شایع‌ترین علامت همراه با DVT، کرامپ یا "Charley horse" در پایین ساق است که ادامه یافته و طی چندین روز تشدید می‌شود. کرایتریایی امتیازبندی نمره در تخمین احتمال بالینی DVT یا PE کمک می‌کند (جدول ۱-۳۰۰). بیماران با احتمال کم تا متوسط DVT یا PE لازم است تحت ارزیابی تشخیص اولیه با تست دی - دایمر فقط قرار بگیرند (به "تست‌های خونی" توجه شود) بدون انجام تست‌های تصویربرداری اجباری (شکل ۳-۳۰۰). هرچند، بیماران با احتمال بالینی بالای VTE باید از تست دی - دایمر بگذرند و حتماً تحت تصویربرداری مرحله بعد در الگوریتم تشخیصی قرار بگیرند.

سندرم‌های بالینی تشخیص افتراقی اهمیت زیادی دارد زیرا همه دردهای پا به دلیل DVT و همه تنگی نفس‌ها به دلیل آمبولی ریوی نیست (جدول ۲-۳۰۰). ناراحتی شدید و ناگهانی پشت ساق، پاره شدن کیست بیکر را مطرح

جدول ۱-۳۰۰ قواعد تصمیم‌گیری بالینی

اگر نمره صفر یا کمتر باشد، احتمال بالینی DVT کم است؛ نمره ۱ تا ۲ مطرح‌کننده احتمال متوسط و نمره ۳ و بیشتر مطرح‌کننده احتمال بالا می‌باشد.

نمره	متغیر بالینی
۱	سرطان فعال
۱	فلج، نیمه فلجی، یا گچ گرفتن اخیر
۱	ماندن در بستر بیش از ۳ روز؛ جراحی بزرگ کمتر از ۱۲ هفته
۱	دردخیزی (تندرns) در مسیر انشعابات سیاهرگ‌های عمقی
۱	تورم تمام پا
۱	تورم یک‌طرفه ساق بیش از ۳cm
-۲	ادم گوده‌گذار

سیاهرگ‌های جانبی سطحی غبرواری

احتمال تشخیص‌های دیگر حداقل به اندازه DVT باشد

اگر نمره بیش از ۴ باشد، احتمال بالینی آمبولی ریوی زیاد است

نمره	متغیر بالینی
۳	علائم و نشانه‌های DVT
۳	احتمال تشخیص‌های دیگر کمتر از آمبولی ریه باشد
۱٫۵	تعداد ضربان قلب < ۱۰۰ در دقیقه
۱٫۵	بی‌حرکت ماندن بیش از ۳ روز؛ جراحی در ۴ هفته اخیر
۱٫۵	سابقه قبلی آمبولی ریوی یا DVT
۱	هموینتری
۱	سرطان

می‌کند. تب و لرز معمولاً پیش‌درآمد سلولیت است نه DVT، هرچند ممکن است DVT هم به‌طور همزمان وجود داشته باشد. یافته‌های فیزیکی ممکن است صرفاً شامل ناراحتی خفیف در لمس پایین ساق باشد. تشخیص DVT حجیم راحت‌تر است. بیمار با تورم شدید ران و درد بارز هنگام لمس مراجعه می‌کند. اگر ادم منتشر در پا وجود داشته باشد بعید است علت آن DVT باشد. شایع‌ترین علت، وخیم شدن حاد نارسایی سیاهرگی به دلیل سندرم پس التهاب سیاهرگی است. ترومبوز سیاهرگی اندام فوقانی ممکن است به صورت ناقرینگی حفره فوق ترقوه‌ای یا دور بازو تظاهر کند.

وجود انفارکتوس ریوی معمولاً حاکی از یک آمبولی ریوی کوچک است ولی بسیار دردناک است زیرا در قسمت‌های محیطی تر و در نزدیکی اعصاب جنبی قرار

جراحی، و سه‌ماهه دوم یا سوم بارداری بالا می‌رود. بنابراین، این آزمون کمتر برای بیماران بستری در بیمارستان مفید واقع می‌شود زیرا D-دایمرهای آنان اغلب به دلیل بیماری‌های عمومی بالا می‌رود.

افزایش نشانگرهای زیستی قلبی سطح تروپونین سرم و سطح پلاسمایی پروتئین متصل‌شونده به اسید چرب نوع قلبی در میکروانفارکتوس بطن راست افزایش می‌یابد. اغلب کشیدگی میوکارد منجر به افزایش پپتید ناتریور تیک مغزی یا پپتید ناتریور تیک NT-pro-brain می‌شود.

نوار قلب شایع‌ترین یافته غیرطبیعی، بجز تاکی‌کاردی سینوسی، علامت SIQ3T3 است: موج S در اشتقاق I، موج Q در اشتقاق III، و موج T معکوس در اشتقاق III (فصل ۲۶۸). این یافته نسبتاً اختصاصی ولی غیرحساس است. (کسیدگی بطن راست و ایسکمی علت شایع این اختلال است) شاید شایع‌ترین یافته غیرطبیعی، معکوس شدن موج T در اشتقاق‌های V₁ تا V₄ باشد.

روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی

● اولتراسونوگرافی سیاهرگی ملاک اصلی در سونوگرافی سیستم سیاهرگی عمقی از بین رفتن قابلیت فشرده شدن سیاهرگ در DVT است. هنگام مشاهده مقطع عرضی یک سیاهرگ طبیعی در سونوگرافی، فشار ملایم نوک مبدل سونوگرافی می‌تواند به راحتی لبه‌های رگ را روی هم بخواباند که حالتی شبیه «چشمک‌زدن» را تداعی می‌کند. در DVT حاد، این قابلیت از بین می‌رود زیرا رگ توسط ترومبوز حاد گشاد شده است. تشخیص DVT حاد با مشاهده مستقیم خود لخته، قطعی‌تر می‌شود. لخته به صورت یک ماده همگن با اکوژنیسیته کم دیده می‌شود (شکل ۴-۳۰۰). خود سیاهرگ اغلب مختصری گشادتر به نظر می‌رسد و رگ‌های جانبی ممکن است دیده نشوند.

ویژگی‌های دینامیک جریان سیاهرگ را می‌توان با تصویربرداری داپلر بررسی کرد. به‌طور طبیعی، فشار دادن ساق پا با دست موجب تقویت الگوی جریان داپلر می‌شود. انسداد سیاهرگ توسط لخته یا هر روند انسدادی دیگر در لگن باعث از بین رفتن نوسان تنفسی طبیعی در آن می‌شود.

تشخیص افتراقی

جدول ۲-۳۰۰

DVT

پاره شدن کیست بیکر
سلولیت
سندرم پس‌فلپیت / نارسایی سیاهرگی

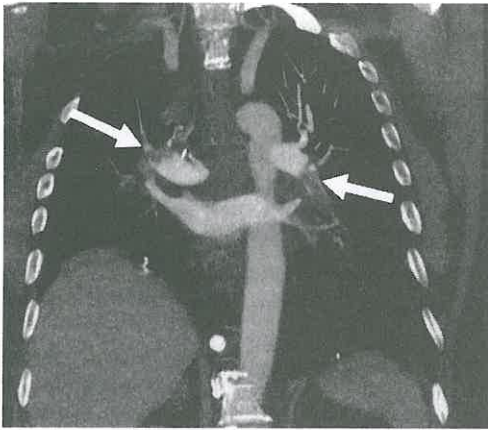
آمبولی ریوی

پنومونی، آسم، بیماری ریوی انسدادی مزمن
نارسایی احتقانی قلب
پریکاردیت
پلورزی: «سندرم ویروس»، کوستوکندریت، ناراحتی عضلانی - اسکلتی
پنوموتوراکس، شکستگی دنده
سندرم کرونری حاد
اصطراب

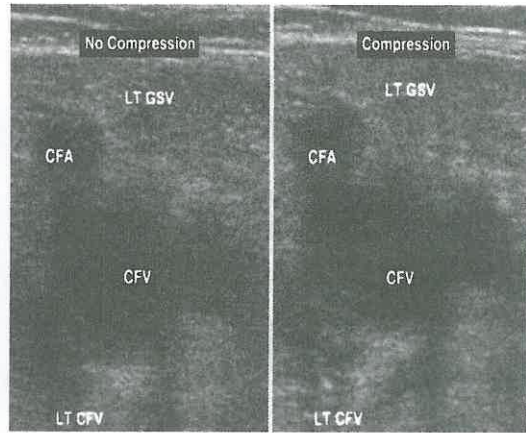
می‌گیرد. در آمبولی غیرترومبوزی ریوی، علل احتمالی عبارت‌اند از: آمبولی چربی به‌دنبال شکستگی لگن و استخوان‌های بلند و آمبولی تومور، مغز استخوان یا هوا. آمبولی سمیت و قطعات استخوانی نیز ممکن است پس از جایگزینی کامل هیپ و زانو روی دهد. مصرف‌کنندگان مواد مخدر سیاهرگی ممکن است به خودشان مجموعه وسیعی از مواد مانند مو، تالک یا پنبه تزریق کنند. آمبولی مایع آمینوتیک وقتی ایجاد می‌شود که پرده‌های جنینی دچار نشت یا پارگی در حاشیه جفت باشند.

روش‌های تشخیصی غیرتصویری

● آزمون‌های خونی روش کمی ایمنی‌سنجی متصل به آنزیم D-دایمر پلاسما (ELISA) بر این اصل استوار است که در DVT یا آمبولی ریوی محصولات حاصل از تجزیه فیبرین توسط پلاسمین افزایش می‌یابند. افزایش D-دایمر نشانگر ترومبولیز درونزادی است که اغلب از نظر بالینی مؤثر واقع نشده است. حساسیت D-دایمر برای DVT بالاتر از ۸۰٪ (بخصوص DVT ایزوله ساق پا) و برای آمبولی ریوی بالاتر از ۹۵٪ است. حساسیت D-دایمر برای DVT کمتر از آمبولی ریوی است زیرا اندازه لخته آن کوچکتر است. D-دایمر آزمون خوبی برای «رد کردن» تشخیص‌های فوق است. تست D-دایمر اختصاصی نیست. مقدار D-دایمر در انفارکتوس میوکارد، پنومونی، سپسیس، سرطان، دوره پس از



شکل ۵-۳۰۰ تصویر PE پروگزیمال دو طرفه بزرگ در CT قفسه کروئال در یک مرد ۵۴ ساله با کانسر ریه و متاستاز مغزی. او با شروع ناگهانی سنگینی قفسه سینه و کوتاهی تنفس در منزل تظاهر کرد. نقایص پرشدگی در شرایین ریوی اصلی و سگمنتال به صورت دو طرفه وجود دارد (فلش‌های سفید). تنها شریان سگمنتال لوب فوقانی چپ ترومبوز ندارد.



شکل ۴-۳۰۰ اولتراسونوی وریدی، با یا بدون فشار وریدیهای پا. CFA، شریان فمورال مشترک؛ CFV، ورید فمورال مشترک؛ GSV، ورید صافن بزرگ؛ LT، چپ.

در مواردی که سونوگرافی سیاهرگی ضعف تکنیکی داشته یا به تشخیص نرسد می‌توان از روش‌های تصویربرداری دیگر مثل CT یا MRI استفاده کرد.

ریوی، بزرگی بطن راست در CT قفسه سینه، نشان می‌دهد احتمال مرگ در مقایسه با بیمارانی که بطن راست طبیعی دارند، در ۳۰ روز آینده افزایش می‌یابد. چنانچه تصویربرداری با CT علاوه بر قفسه سینه، روی زانو، لگن و ابتدای پا هم انجام گیرد می‌تواند DVT را هم تشخیص دهد. در بیماران غیرمبتلا به آمبولی ریوی، تصاویر CT از پارانشیم ریه می‌تواند سایر علل علایم و نشانه‌های بیمار را که در پرتونگاری ساده مشاهده نمی‌شوند، تشخیص دهد، عللی مانند پنومونی، آمفیزم، فیبروز ریه، توده ریوی، یا ضایعات آئورت. گاهی مراحل اولیه بدون علامت سرطان ریه به طور اتفاقی تشخیص داده می‌شود.

پرتونگاری قفسه سینه تصویر پرتونگاری طبیعی یا تقریباً طبیعی قفسه سینه بیماران مبتلا به آمبولی ریه دیده می‌شود. آنومالی‌هایی که به خوبی تأیید شده‌اند عبارت‌اند از: اولیگمی موضعی (نشانه وسترمارک^۱)، تراکم محیطی گوه‌ای شکل در بالای دیافراگم (برآمدگی هامپتون^۲) و یا سرخرگ ریوی راست نزولی بزرگ شده (نشانه پالا^۳).

CT قفسه سینه توموگرافی کامپیوتری (CT) قفسه سینه با ماده حاجب وریدی روش اصلی تصویربرداری برای تشخیص آمبولی ریوی قلمداد می‌شود (شکل ۵-۳۰۰). CT اسکن ماریجی که از چندین ردیف نشانگر استفاده می‌کند می‌تواند تصاویر قفسه سینه را در مقاطع کمتر یا مساوی ۱mm، در زمان کوتاهی که بیمار نفس خود را نگه داشته، بگیرد. به کمک آنها می‌توان شاخه‌های رده ششم تقسیمات رگی را با کیفیتی فراتر از آنژیوگرافی تهاجمی سنتی با ماده حاجب، مشاهده نمود. همچنین CT اسکن تصاویری عالی از چهار حفره قلب تهیه می‌کند. در بیماران مبتلا به آمبولی

اسکن ریه اسکن ریه امروزه خط دوم تشخیص آمبولی ریوی تلقی می‌شود. این روش بیشتر برای بیمارانی که قادر به تحمل ماده حاجب تزریقی نباشند به کار می‌رود. ذرات کوچک آلبومین که به آنها یک رادیونوکلیئید ساطع‌کننده

1. Westernmark's sign

2. Hampton's hump

3. Palla's sign

بیماری‌هایی است که تابلوی آمبولی ریوی را تقلید می‌کنند، مانند انفارکتوس حاد میوکارد، تامپوناد پریکارد، یا دیسکسیون (شکافت) آئورت. اکوکاردیوگرافی از طریق قفسه سینه به ندرت می‌تواند لخته را مستقیماً نشان دهد. بهترین علامت غیرمستقیم آمبولی ریوی در اکوکاردیوگرافی قفسه سینه، علامت مک کانل است که کاهش تحرک دیواره آزاد بطن راست همراه با طبیعی بودن حرکت نوک بطن راست می‌باشد. اکوکاردیوگرافی از طریق مری^۱ در مواردی کاربرد دارد که تسهیلات CT اسکن در دسترس نبوده یا بیمار نارسایی کلیه یا آلرژی شدید به ماده حاجب داشته باشد، به طوری که نتوان حتی با دوز بالای استروئیدها، ماده حاجب را تزریق نمود. این روش تصویربرداری می‌تواند آمبولی ریوی شریان اصلی راست، شریان اصلی چپ و محل دوشاخه شدن شریان ریوی را تشخیص دهد.

روش‌های تشخیصی تهاجمی • آنژیوگرافی ریه در واقع، CT اسکن قفسه سینه با ماده حاجب (به بالا توجه شود) جای آنژیوگرافی تهاجمی ریه را به عنوان یک تست تشخیصی گرفته است. آنژیوگرافی تهاجمی به کمک کاتتر فقط برای بیمارانی به کار می‌رود که CT اسکن آنها از نظر کلینیکی رضایتبخش نبوده یا قرار است یک اقدام مداخله‌ای مانند ترومبولیز یا آمبولکتومی از طریق کاتتر برای شان انجام گیرد. تشخیص قطعی آمبولی ریوی وابسته به مشاهده نقص پرشدگی^۲ داخل حفره‌ای در بیش از یک تصویر است. نشانه‌های ثانویه آمبولی ریوی عبارت‌اند از: انسداد ناگهانی^۳ رگ‌ها، اولیگمی یا بی‌رگ بودن قطعه‌ای، طولانی شدن فاز سرخرگی با پرشدگی کند و وجود رگ‌های محیطی پیچ و خم‌دار باریک.

فلبوگرافی با ماده حاجب اولتراسونوگرافی وریدی تقریباً جای این تکنیک را برای تشخیص موارد مشکوک به DVT گرفته است.

راهبرد تشخیصی جامع برای تسهیل بررسی آمبولی ریه و DVT مشکوک (شکل ۳-۳۰۰) راهبرد تشخیصی

پرتوگاما متصل شده است به صورت داخل سیاهرگی تزریق گردیده و در بستر مویرگی به دام می‌افتند. نقص در اسکن خونرسانی نشانه کمبود یا نبود جریان خون است که احتمالاً ناشی از آمبولی ریوی می‌باشد. اسکن‌های تهویه‌ای با گازهای استنشاقی نشاندار مانند گزنون یا کریپتون، ویزوئستی (اختصاصی بودن) اسکن خونرسانی را افزایش می‌دهند. اسکن‌های غیرطبیعی تهویه‌ای مشخص‌کننده یک ریه غیرطبیعی هستند که در آن تهویه صورت نمی‌گیرد. در نتیجه این اسکن‌ها می‌توانند نقایص خونرسانی دیگر غیر از آمبولی ریوی حاد (مانند آسم یا بیماری انسدادی ریوی) را شناسایی کنند. هنگامی که دو نقص خونرسانی قطعه‌ای یا بیشتر در حضور تهویه طبیعی موجود باشند اسکن (با احتمال زیاد) نشان‌دهنده آمبولی ریوی است.

تشخیص آمبولی ریوی در بیمارانی که اسکن‌های طبیعی و یا نزدیک به طبیعی دارند، غیرمحمتمل است. در مقابل، در بیمارانی که اسکن‌های آنها احتمال ابتلای بالایی را نشان می‌دهند، به احتمال ۹۰ درصد وجود دارد. متأسفانه اسکن در کمتر از نصف بیماران مبتلا به آمبولی ریوی که بیماری آنها با آنژیوگرافی تأیید شده است، احتمال بالای ابتلا را نشان می‌دهد. ذکر این مسئله نیز مهم است که حدود ۴۰٪ بیماران که شک بالینی ابتلای آنان به آمبولی ریوی زیاد است و اسکن آنها احتمال ابتلای پایین را نشان می‌دهد، در حقیقت مبتلا می‌باشند که این مسئله با آنژیوگرافی تشخیص داده می‌شود.

رزونانس مغناطیسی (MR) با ماده حاجب چنانچه نتیجه سونوگرافی مبهم باشد، ونوگرافی با رزونانس مغناطیس همراه با گادولینیوم، روشی عالی برای تشخیص DVT است. آنژیوگرافی ریوی به کمک رزونانس مغناطیسی، می‌تواند آمبولی ریوی پروگزیمال بزرگ را شناسایی کند اما برای آمبولی‌های ریزتر در شاخه‌های سگمنتال یا زیر سگمنتال مناسب نیست.

اکوکاردیوگرافی اکوکاردیوگرافی، ابزار تشخیصی قابل اعتمادی برای آمبولی ریوی حاد نیست زیرا در اکثر بیماران مبتلا به آمبولی ریوی طبیعی است. با این حال، اکوکاردیوگرافی ابزار تشخیصی بسیار مناسبی برای شناسایی

1. transesophageal

2. filling defect

3. cut-off

جامع را توصیه می‌کنیم (شکل ۶-۳۰۰).

داروهای ضد انعقادی

داروهای ضد انعقادی اساس درمان موفقیت‌آمیز DVT و آمبولی ریوی می‌باشند. سه گزینه وجود دارد: (۱) استراتژی مرسوم درمان تزریقی "پل درمانی" قبل از وارفارین، (۲) درمان تزریقی پل درمانی قبل از ضد انعقاد خوراکی جدید مانند dabigatran (یک مهارکننده مستقیم ترومبین) یا edoxaban (یک داروی ضد فاکتور Xa)، یا (۳) ضد انعقاد خوراکی همراه با rivaroxaban یا apixaban (هر دو داروهای ضد فاکتور Xa با یک دوز بارگذاری (loading) که با دوز نگه‌دارنده دنبال می‌شود و به این صورت است تک درمانی بدون تزریق ضد انعقاد انجام شود. سه ضد انعقاد تزریقی با قاعده هپارین عبارتند از: (۱) هپارین خرد نشده (UFH)، (۲) هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) و (۳) فونداپارینوکس^۲. در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین یا در موارد مشکوک به این اختلال، باید از مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (آرگاتروبان، و بیوالیرودین) استفاده کرد (جدول ۳-۳۰۰).

هپارین خرد نشده آنالوگ‌های هپارین خرد نشده (UFH) به آنتی ترومبین III متصل شده و فعالیت آن را تسریع می‌کنند، به این ترتیب، مانع از تشکیل ترومبوز اضافی می‌شود. دوز هپارین خرد نشده به گونه‌ای تنظیم می‌شود که زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT) به ۸۰-۶۰ ثانیه برسد. در رایج‌ترین نوزاد، ابتدا دوز یکبارۀ ۸۰ واحد به ازای هر کیلوگرم تزریق شده و سپس انفوزیون اولیه با سرعت ۱۸ واحد به ازای هر کیلوگرم در هر ساعت ادامه می‌یابد.

مزیت بالای UFH نیمه عمر کوتاه آن است که به‌ویژه برای بیمارانی که تمایل به کنترل ساعت به ساعت آنتی‌کوآگولانت وجود دارد مفید است.

هپارین با وزن مولکولی کم این قطعات هپارین خرد نشده تمایل کمتری برای اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی و سلول‌های اندوتلیال داشته، در نتیجه فراهمی زیستی بالاتری دارند، به این ترتیب، پاسخ‌های پیش‌بینی نشده

1. unfractionated heparin
2. low molecular weight heparin
3. fondaparinux

ترومبوز وریدی عمقی

درمان

درمان اولیه

درمان اولیه شامل انحلال لخته توسط درمانی دارویی مکانیکی است که معمولاً شامل ترومبولیز با دوز کم از طریق کاتتر می‌باشد. این رویکرد برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که DVT‌های گسترده فمورال، ایلیوفمورال یا اندام فوقانی دارند. فرضیه رگ باز این‌گونه بیان می‌کند که بیمارانی که درمان اولیه دریافت می‌کنند آسیب طولانی‌مدت کمتر به دریچه‌های وریدی داشته‌اند و میزان سندرم بعد ترومبوز متعاقب آن کمتر است. کارآزمایی کنترل شده تصادفی تحت حمایت مؤسسه ملی قلب، ریه و خون به نام ATTRACT (NCT00790355) در حال ارزیابی این فرضیه است.

پیشگیری ثانویه

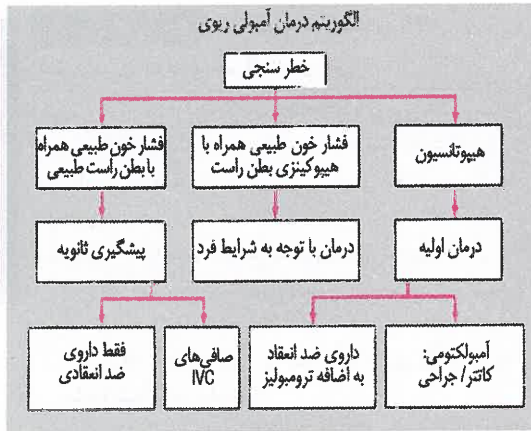
ضد انعقاد یا قراردادن یک فیلتر در ورید اجوف تحتانی، موارد پیشگیری ثانویه VTE هستند. برای کاهش شدید سندرم بعد ترومبوز در پاها، جوراب‌هایی زیر زانو با فشار تدریجی (۳۰-۴۰ mmHg) برای ۲ سال بعد از رخداد DVT ممکن است تجویز شود. این جوراب‌ها باید هر ۳ ماه تعویض شوند زیرا الاستیسیته خود را از دست می‌دهند.

آمبولی ریه

درمان

خطرسنجی

وجود ناپایداری همودینامیک، اختلال عملکرد بطن راست، بزرگی بطن راست، یا بالا رفتن سطح تروپونین به دلیل میکروانفارکتوس بطن راست، مؤید بیماران پرخطر است. هنگامی که کارکرد بطن راست طبیعی باشد بیماران مشخصاً با درمان ضدانعقادی صرف، نتایج بالینی خوبی دارند (شکل ۷-۳۰۰).

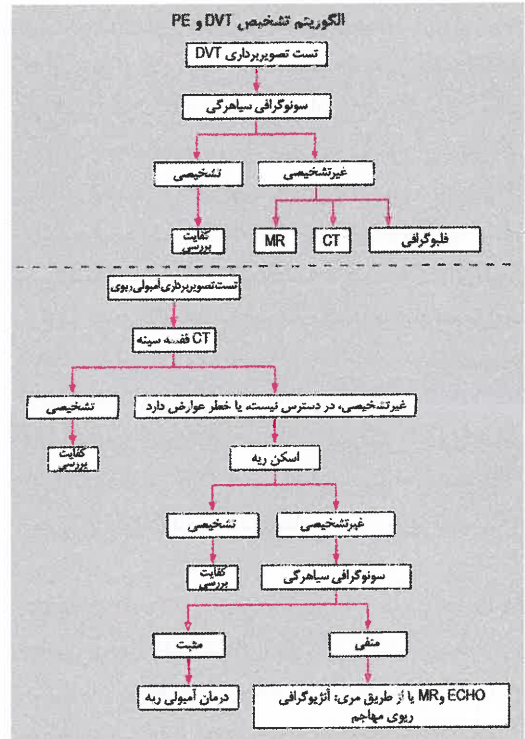


شکل ۷-۳۰۰ درمان ترومبوآمبولی ریوی حاد. RV: بطن راست؛ IVC، ورید اجوف تحتانی.

کریوکسیلاسیون و فعال شدن عوامل انعقادی II و VII و IX و X می‌گردد. برای آن که وارفارین اثر کامل خود را نشان دهد، غالباً به زمانی معادل ۵ روز نیاز دارد، حتی اگر زمان پروترومبین که برای کنترل استفاده می‌شود، سریع‌تر افزایش یابد. هنگامی که در حین یک وضعیت ترومبوزی حاد، وارفارین شروع می‌شود، اثر متناقض ترومبوساز به‌وجود می‌آورد و ممکن است احتمال ترومبوز را کم نکرده و بیشتر کند. با استفاده همزمان LMWH، UFH و فوندا پارینوکس به مدت ۵ روز اثر پیش‌انقباضی اولیه وارفارین خنثی می‌شود.

مقدار مصرف وارفارین در یک فرد بالغ با جثه متوسط، وارفارین معمولاً با دوز ۵mg شروع می‌شود. زمان پروترومبین با استفاده از نسبت طبیعی شده بین‌المللی (INR) استاندارد می‌شود تا به وسیله آن اثر ضدانعقادی وارفارین ارزیابی گردد (فصل ۷۸). INR هدف باید معمولاً در حدود ۲/۵ (با طیف ۲ تا ۳) باشد.

دوز وارفارین را باید براساس INR هدف تنظیم کرد. تنظیم دقیق دوز دشوار است زیرا چندصد تداخل دارو-دارو و دارو-غذا بر متابولیسم وارفارین اثر می‌گذارند. به‌علاوه متغیرهایی نظیر افزایش سن و هم‌ابتلائی‌هایی مانند بیماری سیستمیک، دوز مورد نیاز وارفارین را کاهش می‌دهند. فارماکوژنومیک ممکن است راهی را برای تنظیم



شکل ۶-۳۰۰ تست‌های تصویربرداری برای تشخیص DVT یا آمبولی ریوی. ECHO، اکوکاردیوگرافی.

بیشتری نسبت به دوز نشان داده و نیمه عمر آنها از هپارین خرد نشده بیشتر است. نیازی به پایش آزمایشگاهی یا تنظیم دوز نمی‌باشد مگر آنکه بیمار بسیار چاق یا مبتلا به بیماری مزمن کلیوی باشد.

فونداپارینوکس فونداپارینوکس یک پنتاساکارید ضد Xa است که به صورت یک‌بار در روز از راه زیر جلدی تزریق می‌شود. این دارو در سرنگ‌های از پیش آماده شده عرضه می‌شود. این دارو به پایش آزمایشگاهی نیاز ندارد. فونداپارینوکس در آزمایشگاه ساخته می‌شود و برخلاف LMWH یا UFH، از فرآورده‌های حیوانی مشتق نمی‌شود. این دارو باعث ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین نمی‌شود. در بیماران دچار اختلال کارکرد کلیه، دوز این دارو باید تنظیم شود.

وارفارین این آنتاگونیست ویتامین K مانع از

ضد انعقادهای جدید ضد انعقادهای خوراکی جدید دارای ویژگی‌های زیر هستند: در یک دوز ثابت تجویز می‌شوند؛ ظرف چند ساعت پس از تزریق، اثر ضد انعقادی مؤثری را به وجود می‌آورند؛ نیاز به پایش آزمایشگاهی ندارند؛ و تداخلات دارویی - دارویی و دارویی - غذایی (که تنظیم دوز وارفارین را دشوار می‌سازند)، در آنها محدود می‌باشد. ریواروکسابان (مهارکننده فاکتور Xa) برای درمان DVT حاد و PE حاد به صورت تک درمانی و بدون ضد انعقاد تزریقی پل‌زننده تأیید شده است. آپیکسابان نیز تأییدیه مشابهی برای تک درمانی خوراکی گرفته است. دابیگاتران (مهارکننده مستقیم ترومبین)، وادوکسابان (مهارکننده فاکتور Xa) نیز به نظر می‌رسد برای درمان VTE بعد از یک دوره آغازین ضد انعقاد تزریقی تأیید شده است.

عوارض داروهای ضد انعقادی مهمترین عارضه جانبی داروهای ضد انعقادی، خونریزی است. برای خونریزی مرگبار یا داخل جمجمه‌ای ناشی از هپارین یا LMWH، باید پروتامین سولفات تجویز کرد. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در LMWH کمتر از UFH معمول است. برای خونریزی ناشی از فونداپارینوکس یا مهارکننده‌های مستقیم ترومبین یا مهارکننده فاکتور ۱۰ هیچ پادزهر اختصاصی وجود ندارد.

بهترین درمان خونریزی‌های مهم ناشی از وارفارین، استفاده از کُنسانتره کمپلکس پروترومبین است. در خونریزی‌های غیرخطرناک در بیمارانی که می‌توانند حجم‌های بزرگ را تحمل کنند، می‌توان از پلاسما تازه منجمد استفاده کرد. فاکتور VIIa نو ترکیب انسانی (rFVIIa)، که برای درمان خونریزی‌های فاجعه‌بار ناشی از وارفارین می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. در خونریزی‌های خفیف یا برای کنترل INR بسیار بالا در کسانی که خونریزی ندارند، می‌توان از ویتامین K خوراکی استفاده کرد.

مدت درمان ضد انعقادی برای DVT ایزوله که پس از جراحی، تروما، استروژن، یا کارگذاری کاتترهای وریدی مرکزی یا پیس‌میکر، در اندام فوقانی یا ساق ایجاد می‌شود، ۳ ماه درمان ضد انعقادی کافی است. برای اولین بار چنانچه

جدول ۳-۲۰۰ درمان ضد انعقادی VTE

تجویز فوری داروهای ضد انعقاد تزریقی

هپارین خرد نشده، دوز یکباره (bolus) و انفوزیون مداوم برای رسیدن aPTT به ۲-۳ برابر بالاترین حد طبیعی آزمایشگاه، یا انوکسپارین ۱mg/kg، دو بار در روز، در صورتی که عملکرد کلیه طبیعی باشد یا دلتا پارین ۲۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم یک بار در روز یا ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم دو بار در روز، در صورتی که عملکرد کلیه طبیعی باشد یا تینزاپارین ۱۷۵ واحد به ازای هر کیلو، یکبار در روز، در صورتی که عملکرد کلیه طبیعی باشد، یا فوندابارینوکس براساس وزن، یکبار در روز، که در نارسایی کلیه باید مقدار آن تنظیم شود. مهارکننده‌های مستقیم ترومبین: آرگاتروبان یا بیوالیرودین ریواروکسابان ۱۵mg دو بار در روز برای سه هفته، سپس ۲۰mg یک بار در روز همراه با وعده نهار بعد آن آپیکسابان (هنوز مجوز نگرفته است)

وارفارین

در صورت تک‌درمانی به ۵ تا ۱۰ روز تجویز نیاز دارد تا مؤثر باشد (هپارین خرد نشده، هپارین با وزن مولکولی کم، و فونداپارینوکس معمولاً داروهای پل‌زننده بلافاصله مؤثری در آغاز وارفارین هستند).

شروع با دوز ۵mg

تنظیم دوز به طوری که INR به ۲-۳ برسد

ادامه داروی ضد انعقاد تزریقی حداقل برای ۵ روز تا زمانی که INR هدف به طور متوالی حداقل با ۱ روز فاصله به دست آید داروهای ضد انعقاد جدید برای مدت طولانی بعد از فرم تزریقی اولیه انوکسابان (هنوز تجویز نگرفته) دابیگاتران (هنوز تجویز نگرفته)

دقیق‌تر دوز فراهم آورد، آلل‌های واریان *CYP2C9*، هیدروکسیلاسیون S- وارفارین را مختل نموده و از این رو، دوز مورد نیاز را کاهش می‌دهند. نوع واریان ژن کدکننده ویتامین K اپوکسید ردوکتاز کمپلکس ۱^۱ (VKORC1)، می‌تواند پیشگویی کننده دوز پایین، متوسط یا بالای دارو باشد. کلینیک‌های متمرکز ضد انعقاد سبب تجویز مقادیر مفید و امن وارفارین شده‌اند. بیماران می‌توانند خودشان INR را در منزل با دستگاه برچسب نمونه انگشت^۱ کنترل و گاهاً خودشان میزان وارفارین خود را تنظیم کنند.

ترومبوز سیاهرگ اجوف همراه با تورم دوطرفه و قابل توجه پاها است.

به طور متناقض گاهی صافی به منزله هسته‌ای برای لخته‌سازی عمل کرده فیلترها سرعت DVT را افزایش می‌دهند. حتی با اینکه آنها از PE پیشگیری می‌کنند (در کوتاه مدت). امروزه می‌توان برای بیمارانی که انتظار می‌رود دچار یک اختلال خونریزی دهنده موقتی شوند یا کسانی که موقتاً با خطر بالای آمبولی ریوی مواجه‌اند (نظیر کسانی که قرار است تحت عمل جراحی bariatric قرار گیرند و قبلاً سابقه آمبولی ریوی داشته‌اند) از صافی‌های قابل برداشت^۱ استفاده کرد. این صافی‌ها را می‌توان تا چندین ماه بعد از کار گذاشتن، از بدن بیرون آورد، مگر آنکه ترومبوز تشکیل شده و درون صافی گیر بیفتند. اگر صافی قابل برداشت را بیرون نیاورند یا اگر به‌دلیل تکنیکی نظیر اندوتلیوم‌سازی سریع نتوان آن را خارج ساخت، تبدیل به صافی دائمی می‌شود.

مدیریت و درمان PE حجیم

برای بیمارانی که آمبولی ریوی حجیم و افت فشارخون دارند، شایع‌ترین رویکرد اولیه، تجویز ۵۰۰ mL نرمال سالین است. با این حال، مایعات را باید با احتیاط زیاد مصرف کرد. تجویز بیش از حد مایعات، فشار زیادی به دیواره بطن راست وارد کرده و ایسکمی آن را تشدید می‌کند، در نتیجه اتساع‌پذیری و قابلیت پرشدگی بطن چپ به دلیل انحراف بیشتر دیواره بین بطنی بدتر می‌شود. دوپامین و دوبوتامین، داروهای اینوتروپ خط اول برای درمان شوک ناشی از آمبولی ریوی هستند. آستانه مقدار مصرف را باید در شروع تجویز این دو دارو، پایین در نظر گرفت. اغلب رویکرد "آزمون و خطا" بهتر عمل می‌کند؛ باید نوراپی نفرین، وازوپرسین یا فنیل‌افرین را در نظر داشت.

فیبرینولیز

درمان فیبرینولیتیک موفق ممکن است به سرعت نارسایی قلب راست را بازگرداند و بنابراین موجب پایین آمدن میزان مرگ و میر و عود آمبولی ریوی شود. فیبرینولیز معمولاً اهداف زیر را تأمین می‌کند: (۱) بیشتر ترومبوزهای سرخرگی ریه را که از نظر آناتومیک مسدودکننده‌اند، حل می‌کند. (۲) از آزاد

در زمینه ثابت شده، DVT در قسمت پروگزیمال یا یا آمبولی ریوی ایجاد شوند، ۶-۳ ماه درمان ضد انعقادی کفایت می‌کند. برای بیمارانی مبتلا به بدخیمی و LMWH VTE به تنهایی بردن حسب وارفارین و ادامه آنتی‌کوآگولانت در نظر گرفته می‌شود مگر بیمار کاملاً سرطانش بهبود یابد.

در بیمارانی مبتلا به VTE ایدیوپاتیک، نرخ عود پس از قطع دارو بالاتر است. VTE‌هایی که در طی مسافرت‌های هوایی طولانی مدت بروز می‌کنند، VTE‌های تحریک‌نشده (unprovoked) در نظر گرفته می‌شوند. به نظر می‌رسد که VTE تحریک نشده حمله اختلال التهابی زمینه‌ای و حمله اختلال التهابی زمینه‌ای و اغلب نوعی اختلال مزمن است و در فاصله حملات عود بیماری، دوره‌هایی از نهفتگی وجود دارد. کالچ پزشکان قفسه سینه آمریکا (ACCP) در گایدلاین‌های خود توصیه می‌کند که در بیمارانی مبتلا به VTE ایدیوپاتیک، درمان ضد انعقاد به صورت نامحدود و با INR هدف ۲-۳ انجام شود. رویکرد دیگر شامل کاستن از شدت درمان ضد انعقاد پس از ۶ ماه تجویز داروهای ضد انعقاد و کاهش دادن دامنه INR هدف به حدود ۲-۱/۵ است. برخلاف تصور، وجود جهش‌های ژنتیکی، مانند فاکتور V لیدن هتروزایگوت و جهش ژن پروترومبین ظاهراً خطر عود VTE را افزایش نمی‌دهد. با این حال در کسانی با سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی، احتمالاً لازم است درمان ضد انعقاد به صورت نامحدود ادامه یابد، حتی اگر نخستین نوبت VTE، توسط تروما یا جراحی تحریک شده باشد.

صافی‌های ورید اجوف تحتانی (IVC)

دو اندیکاسیون اصلی کار گذاشتن صافی ورید اجوف تحتانی عبارت‌اند از: (۱) خونریزی فعال که مانع از تجویز داروی ضد انعقادی شود و (۲) ترومبوز راجعه سیاهرگی به رغم درمان قاطعانه ضدانعقادی. پیشگیری از آمبولی ریوی راجعه در بیمارانی که نارسایی قلب راست داشته و کاندید فیبرینولیز نیستند، و یا پیشگیری در بیمار بسیار پرخطر، اندیکاسیون‌های "نسبی‌تری" برای کارگذاری صافی ورید اجوف تحتانی هستند. خود صافی ممکن است مؤثر نباشد، زیرا گاهی اجازه عبور لخته‌های کوچک تا متوسط داده و یا گاه ترومبوزهای بزرگ از طریق سیاهرگ‌های جانبی (کولترال) به سرخرگ‌های ریوی، لخته ارسال می‌کنند. عارضه شایع تر،

rheolytic و ترومبولیز تسهیل شده با اولتراسوند با انرژی کم است. دوز آلتپلاز به طور قابل توجهی می تواند با این روش کاهش یابد معمولاً از دوز سیستمیک ۱۰۰mg از طریق وریدی محیطی به حدود ۲۰ تا ۲۵mg.

آمبولکتومی (لخته برداری) ریوی

خطر خونریزی بزرگ در تجویز عمومی فیبرینولیز باعث شد که جراحی لخته برداری برای آمبولی ریوی حاد، مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد. ارجاع سریع تر پیش از آغاز شوک کاردیوژنیک برگشتناپذیر و نارسایی چنددستگاهی و همچنین بهبود روش های جراحی، منجر به افزایش نرخ بقا شده است.

ترومبوآنندارترکتومی ریوی^۲

هیپرتانسیون ترومبوآمبولیک مزمن ریوی در ۲-۴ درصد از بیماران دچار آمبولی ریوی حاد روی می دهد. از این رو، در آن دسته از بیماران مبتلا به آمبولی ریه که از ابتدا دچار هیپرتانسیون ریوی هستند (معمولاً با اکوکاردیوگرافی داپلر تشخیص داده می شود)، باید پس از ۶ هفته، دوباره اکوکاردیوگرافی انجام شود تا مشخص شود که آیا فشار سرخرگ ریوی، طبیعی شده است یا خیر. بیمارانی که به دنبال هیپرتانسیون ترومبوآمبولیک مزمن ریوی دچار تنگی نفس شده اند، باید تحت ترومبوآنندارترکتومی ریوی قرار گیرند؛ این روش در صورت موفقیت آمیز بودن می تواند به نحو چشمگیری فشار ریوی را کاهش داده و گاه حتی به طور کامل درمان کند (فصل ۳۰۴). این عمل، مستلزم استرنوتومی در خط وسط، بای پس قلبی - ریوی، هیپوترمی عمیق و دوره هایی از ایست هیپوترمیک گردش خون می باشد. نرخ مرگ و میر در مراکزی که از متخصصین مجرب استفاده می کنند، نزدیک به ۵ درصد است. بیماران غیرقابل جراحی باید توسط گشادکننده های عروق ریوی درمان شوند.

حمایت هیپجانی

بیماران مبتلا به VTE، هنگامی که درمی یابند مستعد عود DVT یا آمبولی ریه هستند، دچار نگرانی می شوند. آنها در

شدن مداوم سروتونین و دیگر عوامل عصبی - هورمونی که ممکن است هیپرتانسیون ریوی را تشدید کنند جلوگیری می کند. (۳) بیشتر منشأ ترومبوزها را در سیاهرگ های لگن یا عمقی ساق پا حل می کند و در نتیجه احتمال آمبولی ریوی راجعه را کاهش می دهد.

بهترین روش فیبرینولیز، تجویز ۱۰۰mg فعال کننده پلازمینوزن بافتی (tPA) نو ترکیب است که به صورت تریق داخل وریدی محیطی مداوم برای ۲ ساعت تجویز می گردد. هرچه ترومبولیز سریع تر تجویز شود، مؤثر تر خواهد بود. به نظر می آید که بیماران به ترومبولیز تا ۱۴ روز بعد از رخداد آمبولی ریوی پاسخ دهند.

موارد منع مصرف فیبرینولیز شامل بیماری داخل جمجمه ای، جراحی اخیر و یا تروما می باشند. خطر خونریزی مهم در مجموع حدود ۱۰٪ است که شامل ۱-۳٪ خطر خونریزی داخل جمجمه ای می باشد. غربالگری دقیق بیماران از نظر موارد منع مصرف درمان فیبرینولیتیک (فصل ۲۹۵) بهترین روش به حداقل رساندن خطر خونریزی است. تنها اندیکاسیون مورد تأیید FDA برای درمان فیبرینولیز در آمبولی ریوی، آمبولی های حجیم^۱ است. برای بیمارانی که آمبولی ریوی غیرحجیم داشته و فشار سیستمی آنها حفظ شده و اختلال عملکرد متوسط یا شدید بطن راست دارند، در استفاده از فیبرینولیز تفاوت نظر وجود دارد. نتایج حاصل از کارآزمایی تصادفی چندمرکزی اروپا از ۱۰۰۶ بیمار با PE تحت حجیم و با استفاده از داروی ترومبولیتیک tenecteplase در سال ۲۰۱۴ منتشر شد. مرگ حاصل از کلاپس همودینامیک در عرض ۷ روز از تصادفی سازی به میزان ۵۶٪ در گروه tenecteplase کاهش داشت. هرچند استروک خونریزی دهنده در ۲٪ بیماران tenecteplase در مقابل ۰/۲٪ بیماران دریافت کننده هپارین رخ می دهد.

درمان دارویی مکانیکی از طریق کاتتر

برخی بیماران کاتتراندیکاسیون نسبی برای دریافت ترومبولیز با دوز کم دارند. درمان دارویی مکانیکی از طریق کاتتر معمولاً شامل تکه تکه کردن فیزیکی یا خرد کردن لخته با ترومبولیز دوز کم از طریق کاتتر است. شیوه های مکانیکی شامل نرم کردن و آمبولیزه کردن لخته در نواحی دیستال تر توسط کاتتر، ترومبوکتومی با ساکشن، هیدرولیز

1. massive

2. pulmonary thromboendarterectomy

وضعیت	پیش‌گیری از ترومبوآمبولی وریدی در بین بیماران بستری
جراحی غیر ارتوپدی با خطر بالا	هپارین خرد نشده ۵۰۰۰ واحد زیر پوستی دو بار یا سه بار در روز انوکز اپارین ۴۰mg روزانه دلتا پارین ۲۵۰۰ یا ۵۰۰۰ واحد روزانه
جراحی سرطان، شامل جراحی سرطان زنان	انوکز اپارین ۴۰mg روزانه، بروفیلاکسی یک ماهه مدنظر قرار گیرد.
جراحی مازور ارتوپدی	وارفارین (هدف INR ۲ تا ۳) انوکز اپارین ۴۰mg روزانه انوکز اپارین ۳۰mg دو بار در روز دلتا پارین ۲۵۰۰ یا ۵۰۰۰ واحد روزانه فونداپارینوکس ۲/۵mg روزانه ریواروکسابان ۱۰mg روزانه آسپرین ۳۲۵mg-۸۱ روزانه دابلیو گاتران ۲۲۰mg روزانه (نه در ایالات متحده) آلیکسابان ۲/۵mg دو بار در روز (نه در ایالات متحده) فشار متناوب هوا (یا با بلون بروفیلاکسی دارویی)
بیماران ناخوش، به ویژه اگر بدون حرکت باشند، با یک سابقه VTE قبلی، با یک کاتتر ورید مرکزی ثابت، یا با سرطان (ولی بدون زخم فعال گانگرنودونال، خون‌ریزی مازور در سه ماه اخیر، یا تعداد پلاکت $< 50,000$)	هپارین خرد نشده ۵۰۰۰ واحد دو بار یا سه بار در روز انوکز اپارین ۴۰mg روزانه دلتا پارین ۲۵۰۰ یا ۵۰۰۰ واحد روزانه فونداپارینوکس ۲/۵mg روزانه
ضد انعقاد کانترا اندیکه است	وسایل فشار متناوب هوا (ولی در مورد مفید بودن حوراب‌های فشار تدریجی اختلاف نظر وجود دارد)

در بیمارستان Brigham and Woman، این روش نرخ VTE علامت‌دار را تا بیش از ۴۰ درصد کاهش داده است. بازدید بیمارستان‌ها برای اطمینان از نقش کاربرد پروتکل‌های پروفیلاکسی در افزایش استفاده از تدابیر پیش‌گیری‌کننده انجام می‌شود. مدت زمان پروفیلاکسی نکته مهمی است. در کارآزمایی‌های بزرگ جداگانه که انوکز اپارین، آپیکسابان، و ریواروکسابان را ارزیابی کرده‌اند نشان نداده که پروفیلاکسی‌های طولانی‌مدت بتواند در بیماران ناخوش بعد از ترخیص از بیمارستان مفید و بی‌خطر باشد. یک کارآزمایی بر روی ضد انعقاد خوراکی بتریکسابان (betrixaban) در یک پروفیلاکسی طولانی‌مدت VTE در بیماران ناخوش در حال انجام است.

بیمارانی که تحت عمل تعویض کامل مفصل ران یا زانو قرار گرفته یا تحت جراحی سرطان قرار می‌گیرند، از پیشگیری دارویی طولانی بعد ترخیص بهره خواهند برد. برای تعویض مفصل ران یا جراحی گسترده سرطان طول زمان پروفیلاکسی حداقل ۱ ماه است.

مورد توانایی خود برای سازگاری با محدودیت‌های ناشی از مصرف ضد انعقاد مردد هستند. آنها در رابطه با سلامت اعضای خانواده و زمینه‌های ژنتیکی بیماری خود غرق در نگرانی می‌گردند. به ویژه کسانی که به آنها توصیه می‌شود ضد انعقاد را قطع کنند، به دلیل نگرانی عود VTE آسیب‌پذیر به نظر می‌رسند. در بیمارستان Brigham and Woman، یک تیم پشتیبانی آمبولی ریه، شامل پزشکان و پرستاران بالینی، برای حمایت از بیماران در این نگرانی تشکیل شده است که به صورت ماهانه برای بیش از ۲۰ سال بیماران را ویزیت می‌کنند.

پیشگیری

پیشگیری از آمبولی ریوی بسیار مهم بوده چرا که هم تشخیص آن مشکل است و هم بار اقتصادی و طبی عظیمی دارد (جدول ۴-۳۰۰). دوز کم UFH یا LMWH شایع‌ترین پروفیلاکسی مورد استفاده در بیمارستان است. دستگاه‌های کامپیوتری یادآور (reminder) می‌توانند استفاده از مراقبت پیشگیری را در این بیماران بهبود ببخشند.

تشخیص اختلالات تنفسی

قسمت اول

شرح حال

تنگی نفس و سرفه علایم اصلی بیماری ریوی شامل تنگی نفس و سرفه است (فصل الکترونیک ۴۷ و ۴۸). تنگی نفس ممکن است علل متفاوتی داشته باشد که برخی از آنها به علت پاتولوژی داخل ریه رخ نداده است. کلماتی که بیمار جهت توصیف کمبود نفس یا تنگی نفس به کار می‌برد می‌تواند در یافتن علت تنگی نفس کمک کننده باشد. بیماران مبتلا به بیماری انسدادی معمولاً از "فشار و تنگی قفسه سینه" یا "عدم توانایی در کشیدن نفس عمیق" شکایت دارند، در حالی که بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب از کمبود هوا^۱ و نیاز شدید به آن یا احساس خفگی شکایت دارند.

نحوه آغاز و مدت زمان تنگی نفس در سبب‌شناسی بیماری مهم است. تنگی نفس حاد معمولاً همراه با تغییرات فیزیولوژیک، نظیر ادم لارنکس، برونکواسپاسم، انفارکت میوکارد، آمبولی ریوی یا پنوموتوراکس است. در بیماران مبتلا به COPD یا فیبروز ایدیوپاتیک ریوی (IPF)، تنگی نفس فعالیتی با پیشرفت آهسته وجود دارد که همراه با تشدید تنگی نفس حاد است. در مقایسه، اکثر بیماران مبتلا به آسم، تنفس طبیعی در اکثر زمان‌ها دارند و دوره‌های تنگی نفس عودکننده معمولاً مرتبط با تحریک‌کننده‌هایی نظیر عفونت‌های مجرای تنفسی فوقانی یا تماس با آلرژن‌ها است.

سؤال اصلی در مورد عواملی است که تنگی نفس را ایجاد کرده و روش‌های درمان تنگی نفس است. از میان بیماری‌های انسدادی ریوی، آسم شایع‌ترین عاملی است که تحریک‌کننده‌های اختصاصی در ایجاد تنگی نفس دارد، اگرچه که این موضوع در مورد COPD هم می‌تواند درست باشد. اکثر بیماران مبتلا به بیماری ریوی، دچار تنگی نفس فعالیتی هستند. تعیین میزان فعالیتی که باعث تنگی نفس می‌گردد، در ارزیابی ناتوانی بیمار توسط پزشک مفید است. بسیاری از بیماران، سطح فعالیت خود را جهت تطابق با محدودیت خود تنظیم می‌کنند به همین دلیل مهم است که

برخورد با بیمار مبتلا به بیماری سیستم تنفسی

Patricia A. Kritek

Augustine M. K. Choi

اکثر بیماری‌های سیستم تنفسی به سه گروه عمده تقسیم می‌شوند: (۱) بیماری انسدادی ریه (۲) بیماری تحدیدی ریه (۳) اختلالات عروقی. بیماری‌های انسدادی ریه شایع‌ترین گروه هستند و شامل بیماری راه‌های هوایی نظیر آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD)، برونشکتازی و برونشبولیت می‌باشند. بیماری‌های تحدیدی ریه شامل بیماری پارانشیم ریه، اختلال در جدار قفسه سینه و پلور و بیماری عصبی عروقی است. اختلال عروق ریوی همیشه آشکار نیست و شامل آمبولی ریه، افزایش فشارخون ریوی و بیماری انسدادی ورید ریوی است. با وجود آن که بسیاری از بیماری‌ها در سه گروه اصلی جای می‌گیرند، عوامل عفونی و نئوپلاسمی نیز سیستم تنفسی را تحت تأثیر قرار داده و منجر به تظاهرات پاتولوژیک لیست شده در سه گروه فوق می‌گردند (جدول ۱-۳۰۵). همچنین می‌توان اختلالات را بر اساس اختلال تبادل گازی شامل هیپوکسی، هیپرکاری یا اختلال توأم تقسیم‌بندی کرد. نکته مهم این است که بسیاری از بیماری‌های ریه اختلال تبادل گازی ایجاد نمی‌کنند.

در ارزیابی اکثر بیماران، باید شرح حال کاملی در آغاز اخذ شود. معاینه دقیق در طبقه‌بندی پاتوفیزیولوژی بیماری کمک‌کننده است. بسیاری از بیماران، تحت تست‌های عملکردی ریه، گرافی قفسه سینه و آنالیز خون و خلط و تست‌های سرولوژی و میکروبیولوژی متنوع و روش‌های تشخیصی نظیر برونکوسکوپي قرار می‌گیرند. روش برخورد پله پله به بیماران توضیح داده خواهد شد.

با بیماری انسدادی ریه است. به ویژه در آسم، برونشیت مزمن و نیز "بیماری غیرریوی" نظیر رفلاکس معده به مری (GERD) و ترشحات پشت حلق رخ می‌دهد. بیماری ریوی پارانشیمال منتشر، شامل فیروز ایدیوپاتیک ریوی، معمولاً با سرفه مداوم بدون خلط تظاهر می‌کند. همانند تنگی نفس، تمام علل سرفه، ریوی نیست و ارزیابی باید تشخیص‌های افتراقی متنوعی شامل بیماری قلبی و گوارشی و نیز علل روانی را دربرگیرد.

علائم دیگر بیماران مبتلا به بیماری تنفسی ممکن است از خس خس سینه شکایت کنند که نشان‌دهنده بیماری راه‌های هوایی به ویژه آسم است. همویتمیزی ممکن است علامتی از بیماری‌های ریوی شامل عفونت، کارسینوم برونکونیک و آمبولی ریوی باشد. درد قفسه سینه و احساس ناراحتی در آن گاه علامت ریوی است. به دلیل آن که پارانشیم ریه با فیبر درد عصبدهی نمی‌شود، درد ناشی از اختلال ریوی معمولاً به دنبال بیماری پلور پاریتال (نظیر پنوموتوراکس) یا بیماری عروق ریوی (نظیر پرفشاری ریوی) است. به علت آن که بسیاری از بیماری‌های ریوی منجر به افزایش فشار به سمت راست قلب می‌شود، بیماران معمولاً با علائم corpulmonale شامل نفخ شکم یا افزایش حجم شکم یا ادم پاها (فصل ۲۷۹) مراجعه می‌کنند.

شرح حال اضافی شرح حال جامع از نظر اجتماعی جهت ارزیابی بیماران ضروری است. از تمام بیماران باید در مورد مصرف سیگار سؤال کرد زیرا بسیاری از بیماری‌های سیستم ریوی با مصرف سیگار رابطه دارد، به ویژه COPD و کانسر برونکونیک ریه، و نیز تعدادی از بیماری‌های ریوی مزمن پارانشیمی (نظیر پنومونیت دسکواموی بینابینی (DIP) و هیستوسیتوز سلول لانگرهانس ریوی) با آن مرتبط است. در اکثر بیماری‌ها، مدت و شدت تماس با سیگار، ریسک بیماری را افزایش می‌دهد. شواهد زیادی وجود دارد که در "معرض دود سیگار بودن"، عامل خطری در پاتولوژی مجاری تنفسی است. به همین دلیل، باید از مصرف سیگار توسط والدین، همسر و هم‌خانه سؤال کرد. تماس استنشاقی شامل تماس در محیط کار (نظیر

جدول ۱-۳۰۵	طبقه‌بندی بیماری ریوی
طبقه	مثال
بیماری انسدادی ریوی	آسم COPD برونشکتازی برونشولیت
پاتوفیزیولوژی تحدیدی - بیماری پارانشیمی	فیروز ایدیوپاتیک ریوی (IPF) آرستوز پنومونیت دسکواموی بینابینی (DIP) سارکوئیدوز
پاتوفیزیولوژی تحدیدی - ضعف عصبی عضلانی	اسکلروز آمیوتروپ لترال (ALS) سندرم گیلن باره
پاتوفیزیولوژی تحدیدی - بیماری قفسه سینه / پلور	کیفواسکولوز اسپوندیلیت آنکیلوزان افیزون مزمن پلور
بیماری عروقی ریوی	آمبولی ریوی افزایش فشار شریان ریوی (PAH)
بدخیمی	کارسینوم برونکونیک (سلول کوچک - سلول غیرکوچک) بیماری متاستاز
بیماری عفونی	پنومونی برونشیت تراکیت

افراد مسن فعالیت‌های خود را تغییر داده و تغییرات در طول زمان را بررسی کرد. تنگی نفس فعالیتی معمولاً از علائم اولیه بیماری قلبی و ریوی است و نیازمند ارزیابی کامل است. سرفه از علائم شایعی است که نشان‌دهنده بیماری سیستم تنفسی است. پزشک باید در مورد مدت زمان سرفه، وجود یا عدم وجود خلط و عوامل تحریک‌کننده آن سؤال کند. سرفه حاد تولیدکننده فلگم^۱ معمولاً علامتی از عفونت مجاری فوقانی هوا (نظیر سینوزیت و تراکیت) و نیز مجاری تحتانی (نظیر برونشیت و برونشکتازی) و پارانشیم ریه (نظیر پنومونی) است. کمیت و کیفیت خلط شامل این که آیا رگه‌های خون دارد یا خون فراوانی دارد، باید پرسیده شود. هموپتزی نیازمند ارزیابی مطابق فصل ۴۸ است. سرفه مزمن (وجود سرفه بیشتر از ۸ هفته) معمولاً مرتبط

نقش لمس محدود به معاینات تنفسی است. لمس می تواند هوای زیر پوستی را در شرایط باروتروما نشان دهد. همچنین از آن برای ارزیابی همراه در تمایز پرشدگی ریه (افزایش ارتعاش لرزشی) از افیوژن پلورا (کاهش ارتعاشی لرزشی) در هنگام کاهش هوای تنفسی در یک ناحیه کاربرد دارد.

اکثر تظاهرات بیماری تنفسی در سمع ریه ظاهر می گردد. خس خس نشان دهنده انسداد راه های هوایی است و شایع ترین تظاهر آسم است. ادم اطراف برونش در شرایط نارسایی احتقانی ریه معمولاً با نام آسم قلبی گزارش می شود و ممکن است منجر به خس خس منتشر گردد، همان طور که تمام علل تنگ کردن مجاری هوایی، این حالت را ایجاد می کنند. به همین دلیل، پزشکان باید مواظب باشند که هر خس خسی را به آسم ارتباط ندهند.

رونکوس تظاهر بیماری انسدادی مجاری با سبب متوسط است و معمولاً انسداد در اثر ترشحات است. در شرایط حاد، این حالت ممکن است نشانه برونشیت باکتریال یا ویرال باشد. رونکوس مزمن مطرح کننده برونشکتازی یا COPD است. استریدور یا خس خس ناحیه ای با صدای بالا معمولاً در گردن شنیده شده و از تظاهرات انسداد مجاری هوایی فوقانی است و نیازمند بررسی سریع است زیرا منجر به انسداد مجاری هوایی فوقانی و نارسایی تنفسی می گردد. کراکل یا رال از نشانه های معمول بیماری آلرژیک است. عوامل متنوعی که آلرژیک ها را با مایع پر می کند منجر به ایجاد کراکل می گردد. پنومونی می تواند باعث کراکل موضعی گردد. ادم پولمونر با علل قلبی یا غیر قلبی مرتبط با ایجاد کراکل است که معمولاً در بخش تحتانی بیشتر است. بیماری هایی که منجر به فیبروز بینابینی (نظیر IPF) می گردند می توانند کراکل ایجاد کنند که صدای آن شبیه پاره کردن ولکرو است. برخی پزشکان بین کراکل "خشک" یا "مرطوب" افتراق می دهند اما تاکنون این روش جهت تعیین علل ایجاد کننده بیماری ریوی قابل اطمینان نیست.

یک روش جهت افتراق کراکل مرتبط با تجمع مایع در آلرژیک از فیبروز بینابینی، استفاده از آگوفونی است. آگوفونی سمع "AH" به جای "EEE"، هنگامی که بیمار کلمه "EEE" را می گوید می باشد. این حالت ناشی از انتقال غیرطبیعی

آبستوز، دود چرب) یا اقدامات تفریحی (نظیر کبوتر به عنوان حیوان خانگی) باید ارزیابی گردد (فصل ۳۱۱). مسافرت فرد را در معرض عفونت مجاری تنفسی قرار می دهد که مهم ترین آن توبرکلوز است. تماس با قارچ ها در نواحی جغرافیایی خاص یا آب و هوای خاص (نظیر هیستوپلاسما کپسولاتوم) باید بررسی گردد.

علائم همراه نظیر تب و لرز، علل عفونی ریوی یا سیستمیک را مطرح می سازد. برخی بیماری های سیستمیک نظیر روماتولوژی یا خودایمنی با علائم تنفسی تظاهر می یابد. ارزیابی سیستم های مختلف در شرح حال باید بیماری های روماتولوژی را مورد ارزیابی قرار دهد. این ممکن است شامل درد مفصل یا تورم آن، راش، چشم های خشک، دهان خشک، یا علائم سرشتی باشد. علاوه بر این، کارسینوم نواحی مختلف به طور شایع به ریه متاستاز می دهد و علت علائم تنفسی است. در پایان، درمان سایر بیماری ها، با رادیاسیون یا داروها ممکن است منجر به بیماری ریه گردد.

معاینه بالینی در ابتدا علائم حیاتی ارزیابی می گردد. تعداد تنفس مهم است و ممکن است افزایش یافته (تاکی پنه) یا کاهش یافته (هیپوپنه) باشد. علاوه بر این، پالس اکسی متری باید انجام شود زیرا بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری ریوی هیپوکسی در زمان فعالیت یا استراحت دارند. ساختار سنتی معاینه تنفسی شامل ترتیب مشاهده (inspection)، دق (percussion)، لمس (palpation) و سمع (auscultation) به شرح زیر است. هرچند عموماً یافته های سمع است که پزشک را به انجام دق یا لمس پیش تر در جهت یافتن علل ترغیب می کند.

اولین مرحله معاینه، مشاهده است. بیماران مبتلا به بیماری ریوی ممکن است دیسترس داشته باشند و معمولاً از عضلات فرعی در تنفس استفاده می کنند. کیفواسکولوز شدید باعث پاتوفیزیولوژی تحدیدی می گردد. عدم توانایی در کامل کردن یک جمله معمولاً نشانه اختلال شدید است و نیازمند بررسی بیمار است.

دق قفسه سینه برای تعیین حرکات دیافراگم و سبب ریه کاربرد دارد. در شرایط کاهش صداهای تنفسی، دق جهت تمایز افیوژن پلورا (دق مات) و پنوموتوراکس (هیپررزونانس) استفاده می شود.

تست‌های عملکردی ریه (به فصل ۳۰۷ رجوع کنید).

اولین تست عملکردی ریه اسپیرومتری است که جهت ارزیابی پاتوفیزیولوژی انسدادی (آسم، COPD و برونشکتازی) انجام می‌شود. کاهش حجم پرفشار بازدمی در یک ثانیه (FEV_1) / ظرفیت حیاتی پرفشار (FVC) (معمولاً کمتر از ۷۰٪ مقدار پیش‌بینی شده) تشخیص دهنده انسداد است. علاوه بر اندازه‌گیری FEV_1 و FVC، باید منحنی حجم - جریان (که وابسته به تلاش تنفسی است) ارزیابی گردد. صاف شدن منحنی دمی و بازدمی نشان‌دهنده انسداد مجاری هوایی بزرگ در محل خارج یا داخل توراکس (به ترتیب) می‌باشد.

اسپیرومتری با کاهش یکسان FEV_1 و FVC نیازمند ارزیابی بیشتر است که شامل اندازه‌گیری حجم ریه و توانایی انتشار گاز CO در ریه (D_LCO) می‌باشد. حجم کلی ریه (TLC) کمتر از ۸۰٪ مقدار پیش‌بینی شده بسته به سن، نژاد، جنس و قد بیمار، مطرح‌کننده بیماری تحدیدی است. علت آن می‌تواند بیماری پارانشیم، ضعف عصبی عضلانی یا بیماری جدار قفسه سینه یا پلور باشد. محدودیت در تبادل گاز (کاهش D_LCO) مطرح‌کننده بیماری پارانشیم ریه است. سایر تست‌ها نظیر حداکثر فشار بازدمی^۲ و حداکثر فشار دمی^۴ در تشخیص ضعف عضلانی عصبی کمک می‌کند. اسپیرومتری طبیعی با حجم طبیعی ریه همراه با کاهش، D_LCO ارزیابی بیماری عروق ریه را نیاز دارد.

تست گاز خون شریانی در ارزیابی بیماری ریوی کمک‌کننده است. هیپوکسمی، که در پالس اکسی‌متری یافت می‌شود، با اندازه‌گیری PO_2 در شریان و اندازه‌گیری اختلاف فشار اکسیژن در شریان و آلوتول $(A-a)DO_2$ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. بیماری‌هایی که منجر به عدم تطابق نمونه - خونرسانی یا شانت فیزیولوژیک می‌گردند باعث افزایش $(A-a)DO_2$ در زمان استراحت می‌شوند. اندازه‌گیری گازهای خون شریانی امکان اندازه‌گیری PCO_2 شریانی را فراهم می‌سازد. معمولاً بیماری ریوی انسدادی شدید ریه (نظیر COPD) یا فیزیولوژی تحدیدی پیش‌رونده همانند بیماران با ضعف عصبی عضلانی با هیپرکاری تظاهر می‌یابد.

صدا در نواحی پرشده ریه است که پنومونی وجود دارد اما در IPF وجود ندارد. در نواحی پرشدگی آلوتولی، افزایش انتقال صدا از جدار قفسه سینه در هنگام بیان آهسته کلمات^۱ و انتقال صداهای راه‌های هوایی بزرگتر (نظیر صدای برونشپال در نواحی ریوی که انتظار صدای وزیکولار را داریم) رخ می‌دهد.

نبود صدای ریوی یا کاهش صداهای در تعیین علت بیماری ریوی کمک‌کننده است. بیماران مبتلا به آمفیزم ریه آرامی دارند و صداهای ریوی به طور منتشر کاهش یافته است. پنوموتوراکس یا تجمع مایع در جنب با نبود صداهای ریوی همراه است اگرچه که همیشه این حالت رخ نمی‌دهد.

سایر سیستم‌ها ادم پاها در صورت قرینه‌بودن مطرح‌کننده کورپولمونول^۲ است و در صورتی که قرینه نباشد به علت ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی همراه است. برجستگی ورید ژوگولار نشانه‌ای از افزایش حجم ناشی از نارسایی قلب راست است. پالس پارادوکس علامتی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریوی است که با فشار منفی قابل توجه داخل توراکس (پلور) جهت انجام تهویه و نارسایی تنفسی همراه است.

همان‌طور که قبلاً گفته شد، بیماری‌های روماتولوژی ممکن است به صورت بیماری ریوی تظاهر یابند به همین دلیل باید به معاینه مفاصل و پوست اهمیت داد. چماقی شدن انگشتان در بیماری‌های ریوی نظیر سیستمیک فیبروز، IPF و سرطان ریه دیده می‌شود. سیانوز در اختلالات تنفسی هیپوکسمیک دیده می‌شود که منجر به وجود بیش از $5g/dL$ هموگلوبین داکسیژنه می‌گردد.

ارزیابی تشخیصی

توالی مطالعات بر پایه تشخیص‌های افتراقی مطرح شده در شرح حال و معاینه است. علایم تنفسی حاد با انجام تست‌های متعدد جهت تشخیص بیماری‌های خطرناک به سرعت ارزیابی میشوند (نظیر پنومونی مولتی‌لوبار، آمبولی ریه). در مقایسه تنگی نفس مزمن به صورت پله‌پله و سر فرصت بررسی خواهد شد.

1. whispered pectoriloquy 2. corepulmonale
3. maximal expiratory pressure
4. maximal inspiratory pressure

تصویربرداری قفسه سینه (رجوع به فصل ۳۰۸).

اکثر بیماران با بیماری ریوی در ارزیابی اولیه تصویربرداری قفسه سینه انجام می‌دهند. در ابتدا باید گرافی ساده درخواست شود که شامل دو نمای خلفی - قدامی و جانبی است. برخی یافته‌ها نظیر تیرگی پارانشیم، عدم مشاهده زائویه‌های کوستوفرنیک، توده، کاهش حجم ریه در یافتن علت بیماری مفید هستند. بیماری‌های ریوی به ویژه بیماری راه‌های هوایی و عروقی با گرافی طبیعی همراه است.

CT ریه اغلب انجام می‌شود و پروسه‌های درگیرکننده پارانشیم، بیماری پلور، ندول یا توده و راه‌های هوایی بزرگ را به خوبی نشان می‌دهد. در صورت انجام آن با کنتراست عروق ریه ارزیابی شده و وجود آمبولی ریه بررسی می‌گردد. کنتراست IV، عقده‌های لنفاوی را بهتر نشان می‌دهد.

مطالعات بیشتر

با توجه به شک پزشک، مطالعات دیگری درخواست می‌شود. نگرانی در مورد ضایعه راه‌های هوایی ممکن است نیاز به برونکوسکوپی داشته باشد. این روش جهت تهیه نمونه از فضای آلوئولی به کمک برونکوالوئولار لاوژ (BAL) یا بیوپسی به روش غیرجراحی صورت می‌گیرد. آزمایش خون شامل ارزیابی شرایط انعقادی در مورد بیماری عروق ریوی، تست سرولوژی بیماری‌های عفونی یا روماتولوژی، مارکرهای التهابی، تعداد لکوسیت‌ها (اُتوزینوفیل) می‌باشد. ارزیابی خلط از نظر سلول‌های بدخیم یا میکروارگانیسم‌ها ممکن است نیاز باشد. اکوکاردیوگرام جهت ارزیابی عملکرد قلب راست و چپ معمولاً انجام می‌شود. در انتها، گاهی جهت تشخیص نیاز به نمونه جراحی است. تمام این مطالعات توسط شرح حال، معاینه، تست عملکرد ریه و گرافی ریه تعیین می‌شوند.

اختلال در عملکرد تنفسی

Edward T. Naureckas,
Julian Solway

عملکرد اولیه سیستم تنفسی اکسیژن‌رسانی و حذف دی‌اکسید کربن از خون است، که نیازمند تماس خون با هوای تازه جهت انتشار گازهای تنفسی بین خون و هوا است. این پروسه در آلوئول‌های ریه رخ می‌دهد که جریان خون در مویرگ‌های جدار آلوئول توسط غشای بسیار نازکی از سلول‌های اندوتلیال تخت و اپی تلیال از گازهای آلوئولی جدا می‌گردد و از این غشا گازهای تنفسی منتشر شده و در دو سمت به تعادل می‌رسند. جریان خون در ریه یک طرفه است و از طریق مسیر ممتد عروقی رخ می‌دهد که در آن خون وریدی اکسیژن را جذب کرده و CO_2 خود را به هوای دمی پس می‌دهد. جریان هوا، در مقایسه، به انتهای بسته جدار آلوئول‌ها می‌رسد. در این موارد، فضای آلوئولی باید به شکل جاری تهویه گردد و جریان هوای تازه به آلوئول و خروج از آن طی زمان، متناسب با تعداد تنفس (RR) تغییر می‌کند. جهت داشتن سطح آلوئولی وسیع (معمولاً 2×10^6) به منظور انتشار خون - گاز در حجم فضای توراکس (معمولاً ۷ لیتر)، طبیعت جریان خون و تهویه را بین میلیون‌ها آلوئول کوچک از طریق تعداد زیادی شاخه‌های عروق ریوی و مجاری برونش توزیع کرده است. به دنبال تفاوت در طول لوله‌ها و قطر آنها در مسیر و اثرات جاذبه و تغییر در فشار جاری و محدودیت‌های آناتومیک در جدار ریه، تنوع در آلوئول‌ها براساس تهویه و انتشار وجود دارد. جهت حداکثر کارایی در انتقال گازها، تهویه هوای تازه در آلوئول‌ها باید با خون‌رسانی متناسب باشد.

جهت موفقیت در اکسیژن‌رسانی در خون و حذف دی‌اکسید کربن، باید تهویه جاری در ریه برای تازه‌کردن هوای آلوئولی وجود داشته باشد. باید خون‌رسانی در هر آلوئول متناسب با تهویه باشد و باید انتشار کافی گازهای تنفسی بین آلوئول و خون عروق صورت گیرد. علاوه بر این، باید توانایی افزایش تنفس جهت تأمین اکسیژن مورد نیاز یا دفع CO_2 متناسب با نیازهای متابولیک یا عدم تناسب اسید - باز وجود داشته باشد. با توجه به موارد مورد نیاز جهت عملکرد

محیطی در ریه توسط کشش بیرونی پارانشیم ریه باد شده متصل به آئونتیس، بسته می‌گردد. در زمانی که ریه به دنبال بازدم بی‌هوا می‌گردد، مجاری هوایی کوچک به طور پیشرونده کمتر باز می‌گردند و سرانجام بسته می‌شوند و باعث ماندن هوا در آئوئول‌ها می‌گردد. این اثر ممکن است با افزایش سن و به ویژه در بیماری انسدادی مجاری ریوی شدت یابد که منجر به تجمع هوا در حجم‌های بزرگ ریوی می‌گردد.

خصوصیات الاستیک جدار ریه (نظیر نبود فعالیت عصبی - عضلانی) با خود ریه بسیار متفاوت است. با وجود این که ریه در زمان بازدم کامل بدون تغییر فشار (جداری = ترنس مورال)، تخلیه می‌گردد، جدار ریه با حجم زیادی بسته می‌گردد. هنگامی که فشار پلورال مساوی با فشار سطح بدن (اتمسفر) برابر است. علاوه بر این، جدار ریه در حجم بالا اتساع‌پذیر است و به سرعت در پاسخ به فشار جداری افزایش می‌یابد. جدار ریه در فشارهای منفی کم جداری اتساع‌پذیر می‌ماند (زمانی که فشار پلور کمی پایین‌تر از فشار اتمسفر است). اما هنگامی که حجم محدود شده توسط جدار قفسه سینه، در پاسخ به فشار منفی ترنس مورال (جداری) بالا، بسیار کم باقی می‌ماند، حرکات غیرفعال جدار به علت فشردگی دنده‌ها و عضلات بین‌دنده‌ای، کشیدگی دیافراگم، جابه‌جایی اجزای شکم و کشیدگی لیگامان‌ها و مفاصل غضروفی، حالت سفت و خشک پیدا می‌کند. در شرایط طبیعی، ریه و حرکت غیرفعال جدار قفسه سینه حجم یکسانی را ایجاد می‌کنند و تنها تفاوت بین این دو در حجم مایع پلورال و پارانشیم ریه (که هر دو کوچک هستند) می‌باشد. در این حالت، به علت عملکرد ریه و جدار قفسه سینه در توالی مکانیکی، فشار مورد نیاز جهت جابه‌جایی غیرفعال سیستم تنفسی (شامل ریه و جدار قفسه سینه) در هر حجمی شامل حجم فشار الاستیکی ریه و فشار جداری در جدار قفسه سینه است. در مقابل حجم سیستم تنفسی، این رابطه به نظر نمای سیگموئید دارد که نشان‌دهنده سفتی و خشکی در حجم‌های بالا (توسط ریه) و سفتی و خشکی در حجم کم ریه‌ها (توسط جدار قفسه سینه، یا گاهی اوقات بسته‌شدن مسیر تنفسی) و اتساع‌پذیری در حجم متوسط ریه‌ها است. همچنین نقطه غیرفعال در استراحت سیستم

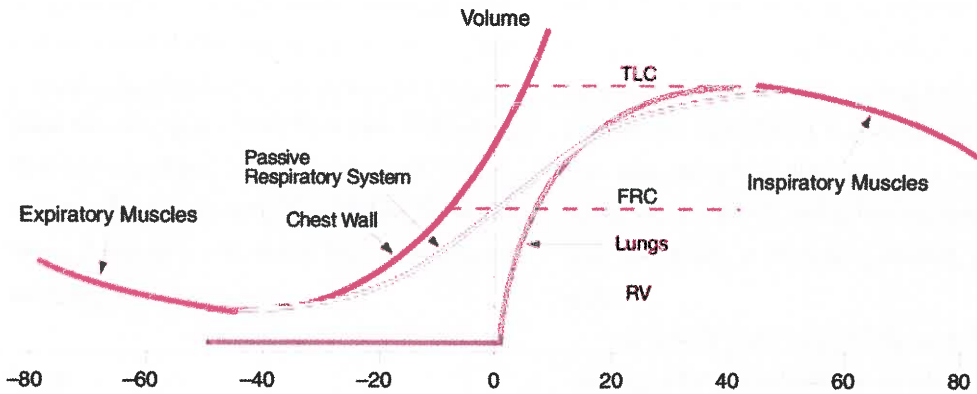
طبیعی، بسیاری از بیماری‌ها عملکرد تنفسی را مختل می‌کنند. در اینجا، ما فاکتورهای فیزیولوژیک دخیل در تهویه و خونرسانی فیزیولوژیک را توضیح خواهیم داد و این که چگونه تناسب در توزیع و انتشار گازها جهت تبادل طبیعی گازها نیاز است. علاوه بر این، در مورد نحوه ایجاد اختلال در عملکرد نرمال و در نتیجه تبادل گاز و یا افزایش کار عضلات تنفسی یا قلب جهت حفظ عملکرد کافی تنفسی، توسط بیماری‌های شایع بحث می‌شود.

تهویه

سیستم تنفسی، سه بخش عملکردی مستقل دارد. هر ریه شامل مجاری هوایی، سیستم عصبی - عضلانی و جدار قفسه سینه است و منظور از جدار هر آن چیزی است که جز ریه و سیستم عصبی عضلانی فعال نیست. با این وجود، توده عضلانی تنفسی جزء جدار ریه است، در حالی که نیرویی که تولید می‌کند جزء سیستم عصبی عضلانی است. شکم (به ویژه شکم چاق) و قلب (به ویژه قلب بزرگ) بر این اساس جزء جدار قفسه سینه است. هر سه جزء دارای خصوصیات مکانیکی است که بسته به حجم آن یا در موارد سیستم عصبی - عضلانی، بسته به حجم سیستم تنفسی و میزان تغییر در حجم (جریان) دارد.

خصوصیات مکانیکی مرتبط با حجم (استاتیک) شکل ۱-۳۰۶ نشان‌دهنده خصوصیات مرتبط

با حجم در هر جزء از سیستم تنفسی است. به علت فشار سطحی در محل تماس هوا - مایع بین مایع فرش‌کننده جدار آئوئول و گازهای آئوئولی و خصوصیات الاستیک بافت ریه، ریه نیازمند تفاوت فشار مثبت جداری بین گازهای آئوئولی و سطح پلورال می‌باشد تا امکان پرها شدن را داشته باشد. این تفاوت، فشار الاستیک واپس ریه نامیده می‌شود و با حجم ریه افزایش می‌یابد. نکته مهم این است که ریه در حجم بالای ریه سفت می‌شود، به همین دلیل تغییرات اندک در حجم با تغییر زیاد در فشار ریوی همراه است. در مقایسه، ریه در حجم پایین، اتساع‌پذیر است و شامل مواردی است که در هوای جاری معمولاً رخ می‌دهد. علاوه بر این، در فشار صفر دمی، ریه طبیعی نیازمند وجود هوا در آئوئول‌ها است. این مسئله به این علت رخ می‌دهد که مجاری هوایی کوچک



شکل ۱-۳۰۶ منحنی فشار - حجم در ریه به تنهایی، در جدار قفسه سینه به تنهایی، حضور توأم در سیستم تنفسی، عضلات دمی و عضلات بازدمی. FRC، ظرفیت عملکردی باقیمانده؛ RV، حجم باقیمانده؛ TLC، ظرفیت کلی ریه.

باقی مانده [RV]) تعیین می‌گردد. مورد آخر، مانع از تخلیه کامل ریه بالغین در شرایط طبیعی می‌گردد. جابه‌جایی بین حداکثر و حداقل پرشدن ریه از هوا ظرفیت حیاتی (VC)^۱ نام دارد (شکل ۲-۳۰۶) و در واقع تفاوت حجم بین دو انتهای طیف سفتی و خشکی است که یکی از آنها توسط ریه (TLC) و دیگری توسط جدار قفسه سینه و مجاری هوا (RV) تعیین می‌گردد. با وجود این که VC به راحتی قابل اندازه‌گیری است (در ادامه توضیح داده می‌شود)، اطلاعاتی کمی را در مورد خصوصیات ذاتی سیستم تنفسی در اختیار ما قرار می‌دهد. بسیار بهتر است که پزشک TLC و RC را به صورت جداگانه بداند.

خصوصیات مکانیکی مرتبط با جریان (دینامیک)

قفسه سینه غیرفعال و سیستم عصبی عضلانی فعال خصوصیات مکانیکی خاص را متناسب با سرعت تغییر حجم ایجاد می‌کند اما این موارد از نظر کمی در فرکانس‌های تنفسی بالاتر از فیزیولوژیک مهم است (نظیر تهویه مکانیکی با فرکانس بالا) و به همین دلیل، نباید در اینجا آن را بررسی کرد. خصوصیات دینامیک جریان هوا در ریه، تعیین‌کننده توانایی تهویه است و به کار تنفسی مرتبط بوده و

تنفسی هنگامی حاصل می‌شود که فشار گازهای آلوئولی با فشار سطح بدن برابر باشد (نظیر هنگامی که فشار داخلی سیستم تنفسی^۱ صفر باشد). در این حجم، که به آن ظرفیت باقی مانده عملکردی^۲ (FRC) می‌گویند، خاصیت الاستیک جدار به سمت بیرون در تعادل با خاصیت الاستیک ریه به سمت داخل است. با انتقال این خاصیت الاستیک از مایع پلورال، مایع پلورال به سمت بیرون و داخل به شکل خود به خود کشیده می‌شود و در FRC، فشارش به کمتر از فشار اتمسفر (معمولاً $-5\text{cmH}_2\text{O}$) می‌رسد.

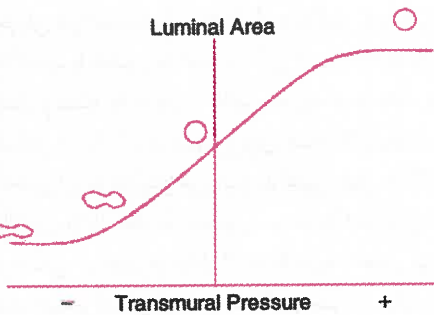
سیستم غیرفعال طبیعی تنفس در FRC به تعادل می‌رسد و در صورت نبود حرکات عضلات تنفسی در همان جا می‌ماند. عضلات دمی در جدار قفسه سینه باعث ایجاد فشار مثبت در ریه‌ها و قفسه سینه غیرفعال می‌گردد در حالی که عضلات بازدمی فشار منفی داخل سیستم تنفسی را ایجاد می‌کند. حداکثر فشار تولیدی در این عضلات در حجم‌های متفاوت ریه متغیر است، که علت آن رابطه طول - کشش در سارکومرهای عضلات و تغییر در خصوصیات مکانیکی با تغییر در زاویه مبدأ عضلات در حجم‌های مختلف ریه است (شکل ۱-۳۰۶). با این وجود، در شرایط طبیعی، عضلات تنفسی معمولاً بیشتر از حد مورد نیاز قدرت دارند و قدرت بیشتری جهت هدایت سیستم تنفسی به انتهای طیف سفتی و خشکی دارند که توسط ریه (ظرفیت کلی ریه^۳ (TLC) یا جدار قفسه سینه یا انسداد مسیر هوایی (حجم

1. transrespiratory system pressure

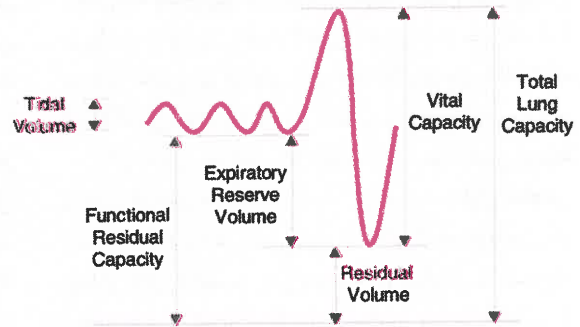
2. functional residual capacity

3. total lung capacity

4. vital capacity



شکل ۳-۶e رابطه فضای لومن و فشار جدار. فشار جدار نشان دهنده تفاوت در فشار داخل و خارج جدار راه‌های هوایی است.



شکل ۳-۶e اسپیروگرام نشان‌دهنده مانور کوچک ظرفیت حیاتی و حجم‌های متغیر ریه.

حین بازدم، گاز خارج شونده از آلئول‌ها نیاز به افزایش سرعت در حرکت به سمت دهان دارد. انرژی مورد نیاز جهت افزایش «همرفتی»^۲ از انرژی اجزای گازی که خود را توسط فشار لوکال نشان می‌دهد، تأمین می‌گردد. این امر باعث کاهش فشار گاز لومن می‌گردد (اثر برنولی)^۳ که فشار داخل جدار را کاهش داده و اندازه مجاری هوایی را نیز کاهش می‌دهد (شکل ۳-۶e) و جریان کاهش می‌یابد. به این اثر Bernoulli می‌گویند، همان تأثیری که در هواپرد هواپیما نقش دارد و با کاهش فشار در بالای سطح خمیده فوقانی بال از طریق افزایش جریان هوای عبوری از بال یک نیروی صعودی ایجاد می‌کند. اگر شخص تلاش کند تا با فشار بیشتری بازدم را انجام دهد، سرعت لوکال افزایش می‌یابد و اندازه مجرای هوا کوچکتر می‌گردد و در نتیجه افزایش خالصی در جریان وجود نخواهد داشت. در این شرایط، جریان به حداکثر میزان خود یا به محدودیت دینامیک در جریان است. ریه‌ها به طور طبیعی محدودیت دینامیک در جریان خود دارند. این محدودیت را می‌توان با اسپیرومتري ارزیابی نمود، در شرایطی که فرد تا ظرفیت کامل TLC دم و سپس تا RV با فشار بازدم انجام می‌دهد. یک اندازه اسپیرومتري مفید، حجم هوای بازدمی طی ثانیه اول بازدم (FEV1) است که متعاقباً توضیح داده می‌شود. حداکثر جریان مرتبط با دانسیته گاز، مقاطع عرضی مجاری هوا و توانایی اتساع آنها،

در شرایط بیماری تغییر می‌کند. دانستن این خصوصیات بالارزش است.

همانند جریان هر مایع در داخل تیوب (گاز یا مایع)، حفظ جریان هوا در مجاری هوایی نیازمند گرادیان فشاری است که در جهت جریان کاهش می‌یابد و مقدار آن متناسب با سرعت جریان و مقاومت تماسی در برابر جریان است. در زمان تنفس جاری^۱، گرادیان فشاری که عامل جریان دمی و بازدمی است بسیار کم است و علت آن کمبود مقاومت تماسی در مجاری هوایی طبیعی ریه است (Raw، معمولاً کمتر از $2 \text{ cmH}_2\text{O/L}^2$ در هر ثانیه)، با این وجود، در بازدم سریع، عامل دیگری در کاهش جریان دخالت دارد که کمتر از میزان مورد انتظار است و این عامل حضور تنها مقاومت تماسی در برابر جریان است که به این عامل محدودیت دینامیک در جریان هوا می‌گویند که علت آن وجود مجاری هوایی برونشی است که معمولاً به جای سفت بودن در زمان بازدم روی هم می‌خوابند (شکل ۳-۶e). یک خصوصیت مهم آناتومی، ساختار شاخه‌مانند در درخت مجاری هوا است. هر مجرا با پیشرفت نسل از سمت پروگزیمال (نای) به دیستال (برونشیول تنفسی) کوچکتر از نسل قبلی است. با این وجود، تعداد مجاری به سمت دیستال افزایش می‌یابد به طوری که حجم مقطعی همه مجاری روی هم در محیط ریه بسیار افزایش می‌یابد. از آنجایی که جریان (حجم به زمان) در طول درختچه مجاری هوایی مداوم است، سرعت عبور هوا (جریان به حاصل جمع سطح مقطع مجاری) در مجاری هوایی مرکزی بسیار بیشتر از مجاری هوایی محیطی است. در

1. tidal breathing
2. convective acceleration
3. Bernoulli effect

فشار الاستیک ریه و کاهش فشار تماسی به علت محل جریان هوا است. در این شرایط، حداکثر جریان بازدمی متناسب با حجم ریه است (شکل ۴-۳۰۶e) که وابسته به فشار وابسته به خاصیت الاستیک ریه بر حجم ریه است (شکل ۱-۳۰۶e). در فیروز رویی، فشار الاستیک ریه در هر حجمی از ریه افزایش می‌یابد و به همین دلیل حداکثر جریان بازدمی، در رابطه با حجم ریه نسبتاً افزایش می‌یابد. برعکس، در آمفیزم، فشار الاستیک ریه کاهش می‌دهد که مکانیسم اصلی در افت حداکثر جریان بازدمی است. بیماری‌هایی که مجاری هوا در هر فشار جداری را تنگ می‌کنند (نظیر آسم یا برونشیت مزمن) یا منجر به بر روی هم خوابیدن مجاری می‌گردند (نظیر تراکئومالازی) در کاهش حداکثر جریان بازدمی نقش دارند.

اثر برنولی در حین دم نیز وجود دارد. اما وجود فشار منفی بیشتر در پلور در حین دم فشار بیرون مجاری هوایی را کاهش داده و فشار جداری را افزایش می‌دهد و منجر به افزایش حجم مجاری هوا می‌گردد. به همین دلیل، محدودیت در جریان هوای دمی ندرتاً در بیماری منتشر مجاری هوایی رخ می‌دهد. برعکس در تنگی مجاری هوایی خارج توراکس (به علت آدنوم یا تنگی پس از تراکئوستومی) محدودیت در جریان هوای دمی رخ می‌دهد (شکل ۴-۳۰۶e).

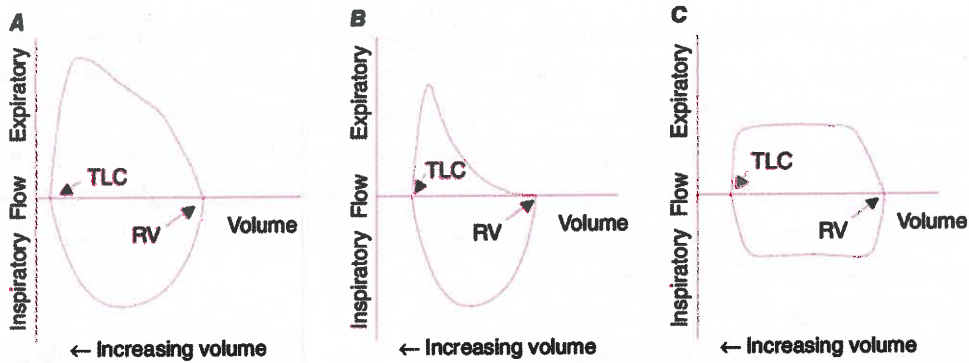
کار تنفسی در سلامتی، بار الاستیک (مرتبط با تغییر حجم) و دینامیک (مرتبط با جریان) که جهت غلبه بر تهویه در ریه‌ها در حالت استراحت وجود دارد، کوچک است و کار عضلات تنفسی حداقل است. با این وجود، کار تنفسی می‌تواند افزایش یابد که علت آن نیاز به افزایش تهویه، افزایش غیرطبیعی بار مکانیکی یا هر دو است. با توجه به آن چه در پایین ذکر خواهد شد، سرعت تهویه به طور اولیه توسط نیاز به حذف CO_2 تنظیم می‌گردد، به همین دلیل در حین ورزش تهویه افزایش می‌یابد (گاه حتی تا بیش از ۲۰ برابر) و نیز تهویه در اسیدوز متابولیک به عنوان واکنش جبرانی افزایش می‌یابد. به طور طبیعی، سرعت کار مورد نیاز جهت غلبه بر الاستیسیته سیستم تنفسی با افزایش عمق و تعداد تنفسات جاری افزایش می‌یابد، در حالی که کار مورد نیاز جهت غلبه بر بار مکانیکی با افزایش تهویه کلی^۱ افزایش می‌یابد. افزایش مختصر در تهویه به طور پربازده تری توسط افزایش حجم جاری صورت می‌گیرد نه افزایش سرعت

تنفس، که پاسخ تهویه‌ای مناسب جهت کاهش سطح ورزش می‌باشد. در ورزش شدید، تنفس عمیق ادامه می‌یابد اما سرعت تنفس نیز افزایش می‌یابد. الگوی مورد انتخاب توسط کنترل کننده تنفس، کار تنفسی را به حداقل می‌رساند. کار تنفسی هنگامی که مقاومت سیستم تنفسی توسط بیماری افزایش می‌یابد یا اتساع‌پذیری مجاری کاهش می‌یابد، افزایش می‌یابد. کاهش اتساع‌پذیری در بیماری‌های پارانشیم ریه (پروسه‌های بینایی یا فیروز، بیماری‌های پرکننده آلوتول‌ها نظیر ادم ریوی یا پنومونی یا برداشت با جراحی بخشی از ریه) رخ می‌دهد، در حالی که افزایش مقاومت در بیماری انسدادی ریه نظیر آسم برونشیت مزمن، آمفیزم، فیروز کیستی رخ می‌دهد. علاوه بر این، انسداد شدید مجاری هوایی می‌تواند از نظر عملکردی، اتساع‌پذیری سیستم تنفسی را کاهش دهد که منجر به پرهوایی دینامیک گردد. در این حالت، جریان بازدمی به علت انسداد مجاری هوایی کاهش یافته و ممکن است جهت بازدم کامل در فاز بازدمی تنفس جاری^۲ ناکافی باشد. به همین دلیل، «ظرفیت باقی‌مانده عملکردی» (FRC) که از آن تنفس بعدی با دم رخ می‌دهد بیشتر از FRC استاتیک است. با تکرار بازدم ناکامل در هر تنفس جاری، FRC در عمل به صورت دینامیک افزایش می‌یابد تا گاه به حد TLC برسد. در این حجم‌های بالای ریه، سیستم تنفسی ظرفیت‌پذیری کمتری نسبت به حجم‌های طبیعی تنفسی دارد و به همین دلیل کار الاستیک در هر تنفس جاری افزایش می‌یابد. پرهوایی دینامیک ریوی که همراه با انسداد شدید جریان هوا است منجر به احساس سختی در تنفس می‌گردد، با وجود آن که اختلال یا توفیر یولوژی به علت انسداد در جریان هوای بازدمی است.

کفایت تهویه با توجه به مطالب فوق، سیستم کنترل کننده تنفس که سرعت تهویه را کنترل می‌کند به برخی سیگنال‌های شیمیایی پاسخ می‌دهد که شامل دی‌اکسید کربن شریانی، کشش O_2 و pH خون و نیز نیاز به تنفس مثلاً نیاز به دم عمیق قبل از زدن ساز ترومپت می‌باشد. اختلال در تهویه در فصل ۳۱۸ توضیح داده خواهد شد. در اینجا بر رابطه بین تهویه ریه‌ها و حذف دی‌اکسید کربن تأکید خواهیم کرد.

1. total ventilation

2. tidal breathing



شکل ۴-۳۰۶ منحنی جریان - حجم. A. طبیعی. B. انسداد جریان هوا. C. انسداد ثابت در مجاری هوای مرکزی. RV = حجم باقی مانده، TLC = ظرفیت کلی ریه

ککش CO_2 در شریان و آلوئول برابر است و کنترل کننده سیستم تنفس فشار شریانی CO_2 ($PaCO_2$) را در حدود 40 mmHg حفظ می کند، کفایت تهویه تنفسی توسط $PaCO_2$ نشان داده می شود. اگر $PaCO_2$ بسیار به کمتر از 40 mmHg کاهش یابد، افزایش تهویه آلوئولی رخ می دهد و اگر $PaCO_2$ به بیش از 40 mmHg افزایش یابد، کاهش تهویه آلوئولی رخ می دهد. نارسایی تنفسی با کاهش شدید تهویه آلوئولی همراه است.

به دنبال برداشت اکسیژن از گازهای آلوئولی به داخل جریان خون مویرگی، ککش O_2 آلوئولی افت کرده و به کمتر از گازهای دمی می رسد. سرعت برداشت O_2 (توسط مصرف متابولیک O_2 تعیین می گردد) متناسب با میانگین سرعت تولید CO_2 متابولیک است و نسبت این دو، کسر تنفسی^۱ نامیده می شود ($R = \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_{O_2}$) که وابسته به نوع سوخت متابولیزه شده است. در رژیم غذایی معمول آمریکایی، R معمولاً در حدود 0.85 است و اکسیژن بیشتری در مقایسه با CO_2 دفعی جذب می گردد. با این توضیحات می توان ککش گازهای آلوئولی را با توجه به نسبت زیر تخمین زد که به آن معادله گازهای آلوئولی می گویند.

$$PAO_2 = FIO_2 \times (P_{\text{bar}} - P_{H_2O}) - PA_{CO_2} / R$$

این معادله همچنین تأثیر نسبت اکسیژن دمی (FIO_2)، فشار بارومتریک (P_{Bar}) و فشار تبخیری آب (37°C در 47 mmHg)

در انتهای هر بازدم جاری، مجاری هدایت کننده هوا توسط گازهای آلوئولی پر خواهند شد که با توقف جریان بازدمی به دهان نرسیده اند. با دم، هوای تازه به سرعت وارد مجاری هوایی در دهان خواهد شد اما اولین گازی که وارد آلوئول ها می شود، همان گازی است که در بازدم در مجاری هدایت کننده بعد از آلوئول ها باقی مانده بود. در این حالت، گاز تازه وارد آلوئول ها نمی گردد مگر آن که به اندازه حجم مجاری هدایت کننده دم انجام شده باشد. این حجم برابر با فضای مرده آناتومیک (VD) است. تنفس آرام با حجم های جاری کمتر از فضای مرده آناتومیک است و مانع از ورود هوای تازه به آلوئول ها می گردد. تنها بخشی از حجم جاری دمی (V_T) که بزرگتر از حجم مرده (VD) است باعث ورود هوای تازه به آلوئول ها می گردد. مسئله مهم این است که فضای مرده می تواند به صورت عملکردی افزایش یابد. این در حالی رخ می دهد که هوای جاری دمی به بخشی از ریه منتقل گردد که جریان خون ریوی ندارد و در نتیجه در تبادل گازی شرکت نکند (مثلاً در حالت نواحی دیستال به آمبولی بزرگ ریوی). در این حالت، تهویه بازدمی دقیقهای ($\dot{V}_E = V_T \times RR$) شامل جزئی از تهویه هوای مرده ($\dot{V}_D = V_D \times RR$) و بخشی از تهویه هوای تازه آلوئولی ($\dot{V}_A = [V_T - V_D] \times RR$) می باشد. حذف CO_2 از آلوئول ها برابر با \dot{V}_A در تفاوت بین نسبت CO_2 در هوای دمی (معمولاً صفر) و گازهای آلوئولی (معمولاً $5/6\%$) پس از تصحیح مرطوب سازی هوای دمی (یعنی 40 mmHg) می باشد. در شرایط پایدار، نسبت CO_2 آلوئولی برابر با تولید متابولیک CO_2 بخش بر تهویه آلوئولی است. به دلیل آن که،

(P_{H_2O}) و تهویه آلوئولی (براساس PA_{CO_2}) بر تعیین PA_{O_2} را نشان می‌دهد. یکی از موارد استفاده این معادله این است که هیپوکسمی شدید شریانی به ندرت نتیجه خالص کاهش تهویه آلوئولی در سطح دریا در هنگام تنفس است. پتانسیل کاهش تهویه آلوئولی جهت ایجاد هیپوکسی شدید در ریه‌های طبیعی با کاهش P_{Bar} در افزایش ارتفاع، افزایش می‌یابد.

تبادل گاز

انتشار جهت رسیدن O_2 به بافت‌های محطی، O_2 باید از غشای آلوئولی از گازهای آلوئولی به مویرگ‌های عروق آلوئولی انتشار یابد. غشای آلوئولی جهت انجام این کار تخصص یافته است و سطح بسیار وسیعی دارد در حالی که ضخامتش حداقل است. انتشار از غشای آلوئولی در ریه انسان بسیار بازده خوبی دارد و در اکثر موارد هموگلوبین به صورت کامل با اکسیژن اشباع می‌شود، در حالی که RBC تنها $\frac{1}{3}$ طول مویرگ ریوی را پیموده است. با این وجود، برداشت اکسیژن آلوئولی معمولاً توسط میزان خونی که از مویرگ‌های ریوی می‌گذرد محدود می‌شود و سرعت انتشار O_2 از غشای آلوئولی عامل این محدودیت نیست، به همین دلیل برداشت O_2 «معمولاً محدود به جریان خون» است. CO_2 نیز به سرعت در دو طرف غشا به تعادل می‌رسد. به همین دلیل کاهش O_2 و CO_2 در خون خروجی از آلوئول‌های نرمال برابر با کاهش آنها در آلوئول است. در موارد نادر، برداشت اکسیژن در ریه‌های طبیعی محدود به انتشار است که معمولاً در ارتفاعات زیاد و/یا در ورزشکاران با حداکثر تلاش رخ می‌دهد. محدودیت انتشار می‌تواند در بیماری‌های بینابینی ریه رخ دهد، در حالی که جدار ضخیم شده آلوئول قابلیت انتشار را داشته باشد.

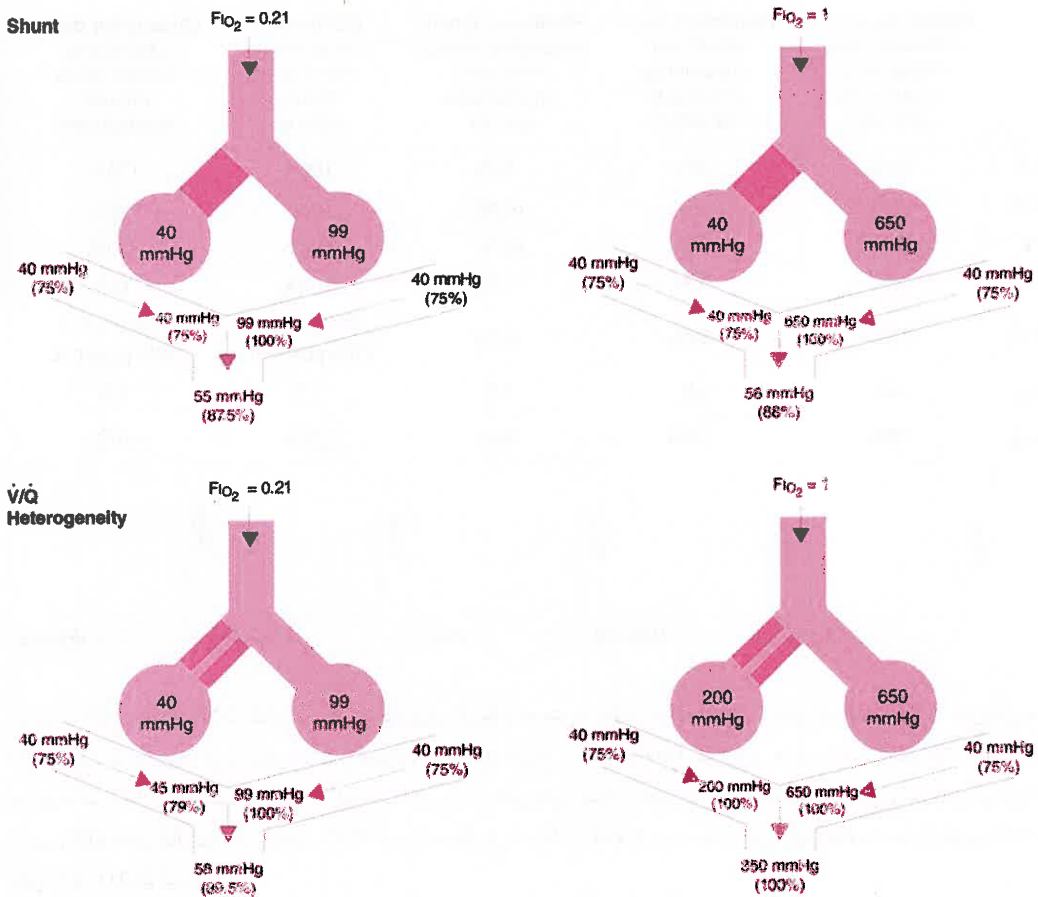
تهویه - خون‌رسانی نامتجانس^۱ با توجه به مطالب

فوق، جهت ایجاد بازده بالاتر در تبدلات گازی، تهویه هر آلوئول باید متناسب با خون‌رسانی‌اش توسط هر مویرگ برای هر کدام از میلیون‌ها آلوئول صورت گیرد. به علت اثرات متفاوت گرانش بر مکانیک ریه‌ها و جریان خون در ریه و به علت ساختمان عروقی و مجاری هوا در مسیرهای تنفسی متفاوت، در ریه طبیعی عدم تجانس تهویه - خون‌رسانی بسیار کمی وجود دارد. با این وجود عدم تجانس تهویه -

خون‌رسانی در برخی بیماری‌ها افزایش می‌یابد. دو مثال آن شامل (۱) تهویه در نواحی بدون خون‌رسانی در آمبولی ریه «هدر می‌رود» زیرا که در واقع فضای مرده فیزیولوژیک به علت عدم تبادل گازی در این نواحی وجود دارد (۲) خون‌رسانی ریه بدون وجود تهویه، حالتی که به آن «شانت» می‌گویند، است. مثال دوم امکان جریان خون وریدی را بدون تغییر در ریه‌ها می‌دهد. هنگامی که خون شانت با خون سایر واحدهای تهویه شده مخلوط می‌گردد، باعث کاهش PA_{O_2} شریانی می‌گردد که علت آن محتوای غیرخطی اکسیژن در مقابل رابطه P_{O_2} هموگلوبین است (شکل ۵-۳۰۶e). علاوه بر این، هیپوکسی شریانی ناشی از آن به دادن O_2 دمی مکمل مقاوم است. این به این علت است که افزایش FI_{O_2} دمی اثری بر کاهش گازهای آلوئولی در آلوئول‌های بدون تهویه ندارد. علاوه بر این، افزایش FI_{O_2} دمی، PA_{O_2} را در آلوئول‌های تهویه‌ای افزایش می‌دهد. محتوای اکسیژن خون خروجی از واحدهای تهویه‌ای تنها کمی افزایش می‌یابد، زیرا هموگلوبین تقریباً به صورت کامل از O_2 اشباع شده است و حل شدن اکسیژن در پلاسما ناچیز است.

حالت شایع‌تر از ۲ مثال بالا، گستردگی طیف نسبت تهویه به خون‌رسانی است، که این عدم تجانس \dot{V}/\dot{Q} نتیجه شایعی در بیماری‌های ریوی است. در این حالت، خون‌رسانی آلوئول‌ها با تهویه کمتر موجب اکسیژن‌رسانی ناکافی در خون خروجی می‌گردد. در هنگام مخلوط‌شدن با خون حاوی اکسیژن کافی که از نواحی با \dot{V}/\dot{Q} بالاتر آمده است، این خون دارای اکسیژن Pa_{O_2} را در شریان کاهش می‌دهد. البته میزان کاهش کمتر از وجود شانت است. علاوه بر این، در مقایسه با نواحی شانت، استنشاق مکمل O_2 ، PA_{O_2} را در نواحی با تهویه کمتر و نواحی با \dot{V}/\dot{Q} پایین افزایش می‌دهد و بر این اساس هیپوکسی شریانی ایجاد شده توسط عدم تجانس \dot{V}/\dot{Q} به درمان اکسیژن پاسخ خواهد داد (شکل ۵-۳۰۶e).

در کل، هیپوکسی شریانی ممکن است به دنبال کاهش در کاهش اکسیژن دمی، توسط کاهش تهویه آلوئولی شدید یا خون‌رسانی نواحی با کاهش تهویه نسبی (\dot{V}/\dot{Q} پایین) یا نواحی بدون تهویه (شانت) رخ دهد یا در شرایط غیرمعمول، توسط محدودیت در انتشار گازها رخ دهد.



شکل ۳-۵-۳۰۶ تأثیر هوا در مقایسه با اکسیژن استنشاقی در اکسیژناسیون شریانی در شانت و عدم تجانس تهویه - خون‌رسانی. فشار نسبی اکسیژن (mmHg) و اشباع اکسیژن در خون مخلوط وریدی، انتهای خون مویرگی در افراد طبیعی در مقایسه با آلونول‌های درگیر و خون مخلوط شریانی نشان داده شده است. FiO_2 : نسبت اکسیژن دم؛ V/Q : نسبت تهویه به خون‌رسانی.

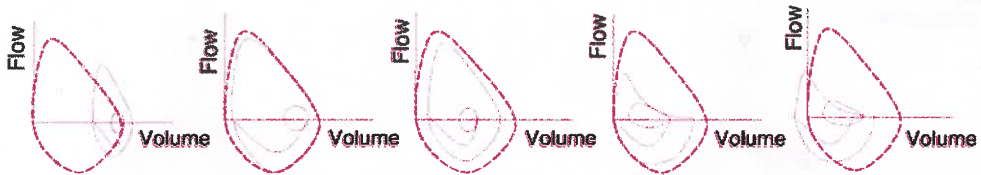
عملکرد سیستم تنفسی به صورت بالینی در این فصل شرح داده شده است.

محدودیت تهویه‌ای به علت افزایش خاصیت الاستیک - مثال: فیبروز ریوی
ایدیوپاتیک فیبروز ریوی ایدیوپاتیک باعث افزایش خاصیت الاستیک در هر حجمی از ریه می‌گردد که منجر به کاهش TLC، FRC و RV و نیز ظرفیت حیاتی با فشار (FVC) می‌گردد. جریان بازدمی حداکثر در مقایسه با میزان آن در افراد طبیعی کاهش می‌یابد، اما در رابطه با حجم‌های ریه نسبتاً افزایش یافته است. مورد اخیر به علت افزایش

پاتوفیزیولوژی

بسیاری بیماری‌ها سیستم تنفسی را تخریب می‌کند اما روش‌های محدودی در پاسخ به این آسیب وجود دارد. به همین دلیل، الگوی اختلال فیزیولوژیک ممکن است اطلاعات کافی را جهت تمایز شرایط مختلف نشان ندهد. **شکل ۳-۶-۳۰۶** تعدادی از اختلالات عملکردی ریوی را نشان می‌دهد که معمولاً در تعدادی از اختلالات تنفسی شایع دیده می‌شود و نیز اختلالات خودبه‌خودی فیزیولوژیک متعدد را ارزیابی می‌کند. مسئله مهم، این است که برخی بیماری‌های تنفسی همراه هم وجود دارند که منجر به افزوده‌شدن بسیار پیچیده این اختلالات به یکدیگر می‌گردد. شیوه‌های ارزیابی

	Restriction due to increased lung elastic recoil (pulmonary fibrosis)	Restriction due to chest wall abnormality (moderate obesity)	Restriction due to respiratory muscle weakness (myasthenia gravis)	Obstruction due to airway narrowing (acute asthma)	Obstruction due to decreased elastic recoil (severe emphysema)
TLC	60%	95%	75%	100%	130%
FRC	60%	65%	100%	104%	220%
RV	60%	100%	120%	120%	310%
FVC	60%	92%	60%	90%	60%
FEV ₁	75%	92%	60%	35% pre-b.d. 75% post-b.d.	35% pre-b.d. 38% post-b.d.
R _{aw}	1.0	1.0	1.0	2.5	1.5
DL _{CO}	60%	95%	80%	120%	40%



شکل ۶-۳۰۶ اختلالات شایع در عملکرد ریوی (ارجاع به متن). مقادیر عملکرد ریوی به شکل درصد میزان قابل پیش‌بینی طبیعی ذکر می‌گردد، به جز R_{aw}، که به شکل cmH₂O/L/S گزارش می‌گردد (نرمال <2 cmH₂O/L/S). شکل‌های هرستون نشان‌دهنده حلقه معمول حجم - جریان در هر یک از شرایط است که شامل ارتباط حجم - جریان در تنفس جاری است. b.d.: برونکودیلاتور، DLCO: توانایی انتشار ریه برای مونواکسید کربن، FEV₁: حجم فعال بازدم در ثانیه اول، FRC: ظرفیت عملکردی ذخیره‌ای، FVC: ظرفیت حیاتی فعال، R_{aw}: مقاومت مجرای هوایی، RV: حجم باقی‌مانده، TLC: ظرفیت کلی ریه.

محدودیت تهویه به علت اختلال جدار قفسه سینه

- مثال: چاقی متوسط به دنبال افزایش میانگین وزن آمریکایی‌ها، این الگو به شایع‌ترین نوع در اختلال عملکرد ریوی تبدیل شده است. در چاقی متوسط، خاصیت الاستیک جدار ریه به سمت بیرون به علت افزایش وزن چربی جدار و پرشدن فضای شکم توسط چربی، کند می‌گردد. در این مثال، خاصیت الاستیک جدار ریه به سمت داخل در جدار ریه حفظ شده و بر الاستیسیته به سمت بیرون غلبه کرده و FRC را کاهش می‌دهد. به علت قدرت عضلات تنفسی و خاصیت الاستیک ریه که نرمال است، TLC معمولاً تغییری نمی‌کند (با وجود آن که TLC ممکن است در چاقی مفرط کاهش یابد) و RV طبیعی است (البته در چاقی مفرط ممکن است کاهش یابد). هیپوکسمی مختصر ممکن است وجود داشته باشد و علت آن خونرسانی به واحدهای آلوئولی است که به

خاصیت الاستیک منجر به حداکثر جریان در هر حجمی از ریه می‌گردد و از طرفی به علت افزایش مختصر اندازه‌های مجاری هوا به دنبال کشش شعاعی در برونش به سمت بیرون توسط پارانشیم سفت شده ریه، رخ می‌دهد. مقاومت مجاری هوا به همین دلایل، طبیعی است. مویرگ‌های ریوی به علت پروسه‌های فیبروزی تخریب می‌گردد و منجر به کاهش شدید ظرفیت انتشار می‌گردد. اکسیژناسیون معمولاً به شدت کاهش می‌یابد و علت آن خونرسانی مداوم واحدهای آلوئولی است که معمولاً به علت فیبروز اطراف ریه (ارتباط مکانیکی) کمتر تهویه می‌گردد. حلقه حجم - جریان حالت مینیاتوری از حلقه طبیعی است و معمولاً به حجم‌های کمتر ریوی جابه‌جا می‌گردد و نشان‌دهنده حداکثر جریان بازدمی افزایش یافته در هر حجم در مقایسه با ریه طبیعی است.

RV معمولاً به علت انسداد شدید مجاری در حجم‌های پایین ریه افزایش می‌یابد و این افزایش RV، FVC را کاهش می‌دهد. به علت آن که مجاری مرکزی تنگ شده‌اند، مقاومت مجاری هوا معمولاً افزایش می‌یابد. هیپوکسمی خفیف شریانی معمولاً وجود دارد و علت آن خونرسانی به نواحی نسبتاً کمتر تهویه شده دیستال به مجاری مسدود (و پاسخ به مصرف اکسیژن مکمل) می‌باشد. اما DLCO طبیعی است یا کمی افزایش دارد.

انسداد مجرای هوا به علت کاهش خاصیت الاستیک - مثال: آمفیژم شدید از بین‌رفتن خاصیت الاستیک ریه در آمفیژم شدید منجر به پرهوایی ریوی و افزایش TLC به عنوان علامت اصلی می‌گردد. FRC به طور شدیدتری افزایش می‌یابد که علت آن از دست‌رفتن خاصیت الاستیک ریه و پرهوایی دینامیک (حالت مشابه autoPEEP که فشار مثبت انتهایی بازدمی است که زمانی رخ می‌دهد که یک تنفس جدید آغاز می‌شود پیش از آنکه حجم ریه اجازه یابد تا به FRC بازگردد). حجم باقی‌مانده شدیداً به علت انسداد مجاری هوا افزایش می‌یابد و نیز به علت آن که بازدم به سمت RV ممکن است آن قدر طولانی گردد که RV قبل از دم مجدد بیمار به دست نیابد، FVC و FEV₁ به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. کاهش FVC به علت افزایش شدید RV است و کاهش FEV₁ به دنبال از دست‌رفتن خاصیت الاستیک ریه و کاهش فشار جریان حداکثر بازدمی و کاهش بازشدن مجاری هوای داخل ریوی کوچک رخ می‌دهد. حلقه جریان - حجم نشان‌دهنده گودشدن قابل ملاحظه منفی است که در ابتدا حالت نیزه‌ای گذرای جریان به دنبال جریان ناگهانی هوا ناشی از برهم خوابیدن مجاری هوای مرکزی در آغاز بازدم رخ می‌دهد. به جز این، مجاری هوای مرکزی نسبتاً درگیر نمی‌شود و Raw در آمفیژم «خالص» طبیعی است. از دست‌رفتن سطح آلوئولی و مویرگ‌های جدار آلوئولی DLCO را کاهش می‌دهد اما به علت آن که آسینی‌های آمفیژماتوی با تهویه ضعیف، به طور ضعیفی خونرسانی می‌گردد (به علت از دست‌رفتن مویرگ‌ها)، هیپوکسمی شریانی معمولاً در زمان استراحت دیده نمی‌شود مگر آن که آمفیژم بسیار شدید گردد. با این وجود، در حین ورزش، PaO₂ ممکن است افت کند در صورتی که تخریب وسیع در عروق ریوی مانع از افزایش کافی در

طور ضعیفی تهویه می‌گردد و این به دلیل بسته‌شدن راه‌های هوایی است که در بخش‌های وابسته ریه در زمان تنفس نزدیک به FRC کاهش یافته رخ می‌دهد. جریان‌ها همانند ظرفیت انتشاری ریه برای منوکسیدکربن (DLCO) طبیعی می‌ماند مگر زمانی که آپنه انسدادی خواب (که معمولاً در چاقی وجود دارد) و هیپوکسمی مزمن منقطع منجر به افزایش فشار شریان ریوی گردد که در این حالت DLCO ممکن است کاهش یابد.

محدودیت تهویه‌ای به علت کاهش قدرت عضلانی - مثال: میاستنی گراویس FRC طبیعی است زیرا خاصیت الاستیک ریه و حرکات غیرفعال جدار قفسه سینه طبیعی است. با این وجود، TLC کاهش و RV افزایش می‌یابد، زیرا قدرت عضلات تنفسی جهت هل‌دادن سیستم تنفسی غیرفعال به سمت انتهایی طیف حجم ناکافی است. FVC و FEV₁ به عنوان «شاهدان بی‌گناه» کاهش یافته‌اند زیرا بین TLC افت کرده و RV افزایش یافته قرار گرفته‌اند. به علت آن که اندازه مجاری هوا و عروق ریوی دست‌نخورده است، مقاومت مجاری هوا (Raw) و DLCO نرمال است. اکسیژن‌رسانی طبیعی است مگر ضعف آن قدر شدید باشد که بیمار قدرت کافی جهت بازکردن آلوئول‌های خوابیده روی هم در حین آه کشیدن را نداشته باشد که این منجر به آتلکتازی می‌گردد.

انسداد جریان هوا به علت کاهش اندازه مجاری هوا - مثال: آسم حاد در یک حمله آسم حاد، تنگ‌شدن لومن و انقباض عضلات صاف و حضور التهاب و ضخیم‌شدگی جدار برونش‌های با سایز کوچک و متوسط منجر به افزایش مقاومت تماسی و کاهش جریان هوا می‌گردد. «گودشدن (scooping)» منحنی حجم - جریان به علت کاهش جریان هوا به ویژه در حجم‌های کمتر ریوی رخ می‌دهد. معمولاً، انسداد جریان هوا با استفاده از آگونیست‌های β_2 آدرنرژیک در حین دم به شکل حاد از بین می‌رود یا با درمان استروئید استنشاقی در فرم مزمن رفع می‌گردد. ظرفیت کلی ریه (TLC) معمولاً طبیعی باقی می‌ماند (اگر چه TLC افزایش یافته‌گاه در آسم طولانی‌مدت دیده می‌شود) اما FRC ممکن است به طور دینامیک افزایش یابد. RV معمولاً به علت انسداد شدید مجاری در حجم‌های پایین ریه افزایش یابد.

برون ده قلبی گردد و میزان اکسیژن وریدی ترکیبی به دنبال آن کاهش می‌یابد. در این شرایط، هر ترکیب وریدی در واحدهای با \dot{V}/Q پایین اثر واضحی در کاهش کشش اکسیژن شریانی مخلوط دارد.

اندازه‌گیری‌های عملکردی

اندازه‌گیری عملکرد تهویه • حجم ریوی شکل ۲-۳۰۶ نشان‌دهنده مسیر اسپرومتری در حجم ورود هوا یا خروج هوا در طول زمان است. در مانور آهسته ظرفیت حیاتی، بیمار از FRC دم می‌کند و منجر به پرهواشدن کامل ریه‌ها تا TLC می‌گردد و سپس بیمار هوا را به آرامی تا RV خارج می‌کند. VC اختلاف بین TLC و RV است و نشان‌دهنده حداکثر گردش در سیستم تنفسی است. اسپرومتری نشان‌دهنده تغییرات نسبی حجم در حین این مانورها است اما نمی‌تواند حجم دقیق را در زمان انجام آنها نشان دهد. جهت تعیین حجم دقیق ریه‌ها، دو روش معمولاً استفاده می‌گردد که رقیق‌سازی بدون تحرک گاز^۱ و پلتیسموگرافی بدن^۲ نام دارند. در نوع اول، مقداری گاز بدون تحرک و غیرقابل جذب (معمولاً هلیوم یا نئون) طی یک نفس عمیق وارد ریه‌ها شده و در چرخه بسته‌ای مجدداً تنفس صورت می‌گیرد. گاز بدون حرکت با گاز باقی‌مانده در ریه‌ها طی دم رقیق می‌گردد و غلظت نهایی آن نشان‌دهنده حجم باقی‌مانده از گاز است که مسئول رقیق‌سازی است. نکته منفی این روش آن است که مناطقی از ریه که به درستی تهویه نمی‌گردد (مثلاً به علت انسداد در جریان هوا) ممکن است حجم زیادی از گاز بی‌تحرک را در دم به‌دست نیاورد و در نتیجه مسئول رقیق‌سازی نیست. با این وجود رقیق‌سازی گاز بی‌تحرک معمولاً حجم‌های واقعی ریه را کمتر در نظر می‌گیرد.

در بررسی ثانویه، FRC توسط اندازه‌گیری کمپرس شدن گاز در قفسه سینه صورت می‌گیرد که متناسب با حجم گازها کمپرس شده است. بیمار معمولاً در پلتیسموگراف بدن می‌نشیند که حفره‌ای از جنس پلاستیک شفاف است تا کلاستروفوبیا^۳ را کاهش دهد و در انتهای تنفس جاری طبیعی (هنگامی که حجم ریه FRC است) به بیمار گفته می‌شود تا شروع به نفس نفس زدن در فضای بارپوش کند و به صورت دوره‌ای هوا را تا حدودی در ریه‌ها کمپرس سازد. کم و زیاد شدن فشار در دهان و تغییرات حجم در جعبه جسم اندازه‌گیری می‌گردد و براساس قانون بویل^۴ حجم گاز

توراکس اندازه‌گیری می‌گردد. با به دست آوردن FRC، RV و TLC را می‌توان با افزودن ظرفیت دمی یا کم کردن حجم ذخیره بازدمی محاسبه کرد. این مقادیر در اسپرومتری به دست می‌آید (شکل ۲-۳۰۶). مهم‌ترین عوامل مؤثر در حجم ریه هر فرد سالم شامل قد، سن و جنسیت است ولی تنوع طبیعی اضافی علاوه بر این عوامل در هر فرد وجود دارد. همچنین، نژاد بر حجم ریه مؤثر است. به طور میانگین TLC حدود ۱۲٪ در آمریکایی‌های آفریقایی تبار کمتر از آمریکایی‌های سفیدپوست است و در آمریکایی‌های آسیایی تبار ۶٪ کمتر از آمریکایی‌های سفیدپوست است. در بالین، میزان میانگین طبیعی توسط چندین معادله با چند متغیر شامل قد، وزن و سن تعیین می‌گردد و میزان به دست‌آمده در بیمار بر میزان پیش‌بینی شده تقسیم می‌گردد (معمولاً تصحیح نژادی صورت می‌گیرد) تا درصد پیش‌بینی^۵ تعیین گردد. در محاسبه عملکردی ۱۱۵-۸۵٪ میزان پیش‌بینی شده می‌تواند نرمال باشد. تمام حجم‌های ریه و میزان‌های اسپرومتری تا ۱۱۰٪ میزان پیش‌بینی شده باشد. این الگو در ارزیابی جریان هوا، کمک‌کننده است.

جریان هوا همان طور که در بالا گفته شده، اسپرومتری نقش مهمی در تعیین حجم ریه دارد. اما بیشتر از معمول، اسپرومتری در اندازه‌گیری جریان هوا به کار می‌رود که نشان‌دهنده خصوصیات دینامیک در ریه است. در حین انجام مانور ظرفیت حیاتی با فشار، بیمار در حد TLC دم انجام داده و سپس به سرعت و پرفشار تا RV بازدم انجام می‌دهد. این امر محدودیت جریان را نشان می‌دهد؛ سپس تلاش دقیق اثر کمی در جریان واقعی دارد. میزان کلی هوای بازدمی ظرفیت حیاتی فعال^۶ (FVC) نام دارد و میزان هوای بازدمی در ثانیه اول، حجم فعال بازدمی در یک ثانیه (FEV₁) نام دارد. توجه کنید که FEV₁ سرعت جریان است زیرا نشان‌دهنده تغییر حجم در واحد زمان است. در حجم‌های ریه، جریان بازدمی حداکثر باید با میزان پیش‌بینی شده براساس قد، وزن و جنسیت مقایسه گردد. در حالی که نسبت FEV₁/FVC در انسداد جریان هوا کاهش می‌یابد، انسداد مجرای هوا می‌تواند FVC را با افزایش RV کاهش دهد. در این حالت، نسبت FEV₁/FVC ممکن است «به صورت

1. inert gas dilution
3. claustrophobia
5. percent predicted

2. body plethysmography
4. Boyle's law
6. forced vital capacity

قدرت عضلات تنفسی جهت اندازه‌گیری قدرت عضلات تنفسی، بیمار باید با حداکثر تلاش، دم و بازدم را در مقابل درپوش بسته‌ای انجام دهد، در حالی که فشار در دهان اندازه‌گیری می‌شود. فشارهای بیشتر از $\text{cmH}_2\text{O} \pm 60$ در FRC کافی است و احتمال ضعف عضلات را در ایجاد اختلال تهویه‌ای تقریباً غیرممکن می‌سازد.

اندازه‌گیری تبادل گازی • ظرفیت انتشار

(DLCO) در این تست از میزان کمی مونواکسید کربن جهت اندازه‌گیری میزان جابه‌جایی از غشای آلوئولی در ۱۰ ثانیه نگه داشتن تنفس استفاده می‌شود. مونواکسید کربن در هوای بازدمی توسط میزان CO جذب می‌شود. ترکیب آن با هموگلوبین در RBC مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. این ظرفیت انتشاری در یک تنفس^۱، (ظرفیت انتشار ریه برای $[\text{DLCO}]$ CO) با افزایش سطح موجود جهت انتشار و میزان هموگلوبین در مویرگ‌ها افزایش می‌یابد و با افزایش ضخامت غشای آلوئولی کاهش می‌یابد. به همین دلیل، DLCO در بیماری‌هایی که غشای آلوئولی را ضخیم یا تخریب می‌کند (نظیر فیروز ریوی و آمفیزم)، ساختار عروق ریوی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (نظیر افزایش فشار ریوی) یا منجر به کاهش هموگلوبین مویرگ‌های آلوئولی (نظیر آنمی) می‌گردد، کاهش می‌یابد. ظرفیت انتشاری در یک تنفس ممکن است در نارسایی احتقانی حاد قلب، آسم، پلی‌سیمی و هموراژی ریوی افزایش یابد.

گازهای خون شریانی اثربخشی تبادل گاز می‌تواند توسط اندازه‌گیری فشار نسبی اکسیژن و دی‌اکسید کربن در یک نمونه خون شریانی، محاسبه گردد. میزان اکسیژن خون (CaO_2) وابسته به اشباع شریانی ($\text{O}_2 \text{ sat} \%$) است که توسط PaO_2 ، pH و PaCO_2 بر پایه منحنی جداسازی اکسی‌هموگلوبین تنظیم می‌گردد. CaO_2 می‌تواند توسط اکسی‌متری محاسبه گردد (در زیر توضیح داده شده است).

$$\% \text{ (g هموگلوبین)} \times \frac{1}{34} (\text{mL/dL/g}) \times \text{O}_2 \text{ Sat} + 0.003 (\text{mL/dL/mmHg}) \times \text{PaO}_2$$

(mmHg)

اگر اشباع هموگلوبین به تنهایی مورد نیاز بود، می‌توان به شیوه غیر تهاجمی با پالس اکسی‌متری اندازه‌گیری نمود.

مصنوعی طبیعی» بماند و به اشتباه نبود بیماری انسدادی در جریان هوا را نشان دهد. جهت جبران این مشکل، بهتر است FEV_1 را با میزان پیش‌بینی شده و TLC را با نسبت پیش‌بینی شده محاسبه کرد. در حالت طبیعی، این دو معمولاً مشابه است. در مقایسه، میزان FEV_1 اگر ۹۵٪ میزان پیش‌بینی شده باشد، ممکن است نسبتاً کم باشد اگر TLC، ۱۱۰٪ میزان پیش‌بینی شده باشد. در این حالت، انسداد مجاری هوا ممکن است با وجود «میزان طبیعی» FEV_1 وجود داشته باشد.

نسبت میان حجم، جریان و زمان در اسپیرومتری در دو روش نشان داده می‌شود. اسپیروگرام (حجم در مقایسه با زمان) و حلقه جریان - حجم (جریان در مقایسه با حجم) **شکل ۴-۳۰۶** در شرایطی که انسداد جریان هوا رخ می‌دهد، محل انسداد می‌تواند با شکل حلقه جریان - حجم رابطه داشته باشد. در بیماری‌هایی که عامل انسداد سیستم تنفسی تحتانی نظیر آسم و آمفیزم هستند، جریان سریعتر از کاهش حجم، کاهش می‌یابد که خصوصیت حلقه حجم - جریان گودشدن آن است. در مقایسه انسداد مجاری هوای فوقانی ثابت معمولاً باعث رسیدن جریان دمی و/یا بازدمی به یک کفه می‌گردد (**شکل ۴-۳۰۶**).

مقاومت مجاری هوا مقاومت کلی ریه و مجاری هوایی فوقانی نظیر اندازه‌گیری FRC در پلتیسموگرافی بدن صورت می‌گیرد. از بیمار خواسته می‌شود تا یک بار دیگر نفس نفس بزند البته این بار این کار در مقابل درپوش باز و بسته انجام دهد. نفس نفس‌زدن در مقابل درپوش بسته نشان‌دهنده حجم گازی توراکس مانند آنچه در بالا گفته شده است. هنگامی که درپوش باز می‌گردد، جریان از جعبه و نیز به سمت آن رخ می‌دهد و بالا و پایین شدن حجم در جعبه نشان‌دهنده میزان فشردگی گاز توراکس است که نشان‌دهنده تغییرات فشاری در ایجاد حجم است. جریان به طور ناگهانی اندازه‌گیری می‌گردد و امکان محاسبه مقاومت ریه (در تقسیم جریان بر فشار) را فراهم می‌سازد. در افراد سالم، مقاومت مجاری هوا بسیار کم است و $\text{cmH}_2\text{O} / \text{L} > 2$ در هر ثانیه می‌باشد و نیمی از آن در مجاری هوایی فوقانی وجود دارد. در توزیع ریوی، اکثر مقاومت در مجاری هوایی مرکزی وجود دارد. به این دلیل، اندازه‌گیری مقاومت مجاری نسبت به انسداد مجاری هوایی محیطی غیر حساس است.

روش‌های تشخیصی

در بیماری‌های ۳۰۷

تنفسی

Anne L. Fuhlbrigge,
Augustine M. K. Choi

تصویر می‌گردد. ۴- سایه قلب بزرگ شده و ساختمان‌های قدامی به علت عکس قدامی خلفی بزرگ می‌گردد. الگوهای شایع در پرتونگاری و موارد بالینی مربوط به آنها در فصل ۳۰۸e بازنگری شده‌اند.

پیشرفت در تکنولوژی کامپیوتری و وجود شناساگرهای قابل استفاده مجدد منجر به رشد رادیولوژی دیجیتال و رایانه‌ای شده است. که مزایای متعددی دارد: (۱) دسترسی قرارگرفتن سریع تصاویر (۲) تصاویر به دست‌آمده در این روش می‌توانند تحت آنالیز بعد از گرفته‌شدن عکس قرار گیرند و تشخیص را راحت‌تر می‌نماید. (۳) توانایی ذخیره الکترونیکی اطلاعات و انتقال داده بین مراکز درمانی.

اولتراسوندوگرافی

اولتراسوندوگرافی تشخیصی براساس اکو یا بازتاب اشعه اولتراسوند از فاصله بین بافت‌ها با خصوصیات آکوستیک متفاوت است. سونوگرافی غیریونیزان است و در افراد حامله و کودکان قابل انجام است. این روش در شناسایی اختلالات پلور و محل آن به کار می‌رود و روش مفیدی جهت هدایت بیوپسی سوزنی جلدی از بخش‌های محیطی ریه، پلور و قفسه سینه می‌باشد. سونوگرافی هم‌چنین در شناسایی سبتهای داخل تجمعات حجره‌دار و نمونه‌گیری از مایع پلور (نظیر تورااکوستز) کمک کرده و انجام این روش را کم‌خطرتر می‌کند. در بخش مراقبت‌های ویژه در همان جا قابل استفاده است. تصاویر هم‌زمان نشان‌دهنده حرکت در لحظه دیافراگم است. انرژی اشعه در هوا از بین رفته، به این دلیل از آن در ارزیابی پارانشیم ریه و محلی که بین آن و پروب هوا قرار می‌گیرد استفاده نمی‌توان کرد.

سونوگرافی اندوبرونشال که پروب آن توسط برونکوسکوپ وارد می‌گردد به عنوان روشی در کنار برونکوسکوپي جهت شناسایی و تعیین محل ضایعه نزدیک به جدار مجاری یا مدیاستن به کار می‌رود و بعداً توضیح داده خواهد شد.

روش‌های پزشکی هسته‌ای

تصاویر هسته‌ای بر پایه برداشت انتخابی بخش‌های

روش‌های تشخیصی موجود برای بررسی بیمار مشکوک یا مبتلا به بیماری تنفسی شامل مطالعات تصویربرداری و روش‌های اخذ نمونه بیولوژیک می‌باشند که بعضی از آنها نیازمند مشاهده مستقیم قسمتی از دستگاه تنفس می‌باشند. روش‌هایی که برای مشخص نمودن تغییرات کارکردی ناشی از بیماری به کار می‌روند (از جمله آزمون‌های کارکرد ریوی و اندازه‌گیری تبادلات گازی) در فصل ۳۰۶e مورد بحث قرار گرفته‌اند.

مطالعات تصویربرداری

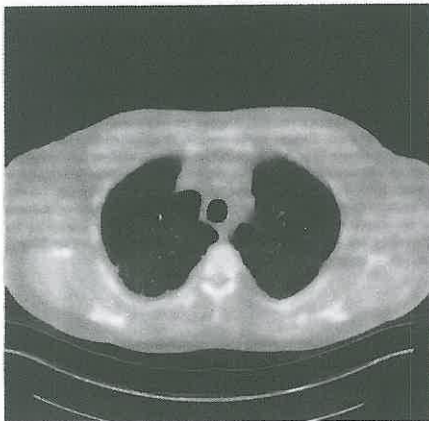
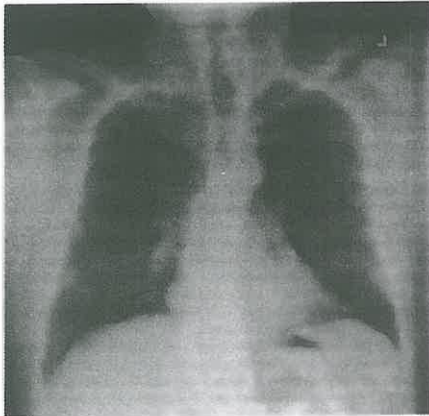
پرتونگاری معمولی

پرتونگاری معمول قفسه سینه که عموماً شامل هر دو نمای خلفی - قدامی و طرفی می‌باشد، جزء جدایی‌ناپذیر بررسی بیماری‌هایی است که پارانشیم ریه، پرده جنب، و در حد کمتر راه‌های هوایی و مدیاستن (فصل ۳۰۵ و فصل ۳۰۸e را ملاحظه نمایید) را گرفتار می‌کنند. نماهای نیم‌رخ خوابیده^۱ غالباً برای بررسی وجود ضایعات جنبی واجد مایع آزاد مفید می‌باشند در حالی که نماهای رأسی لوردوزی^۲ غالباً ضایعات موجود در قله ریه‌ها را بهتر از نمای استاندارد خلفی - قدامی نشان می‌دهند. تجهیزات قابل حمل^۳ پرتونگاری، معمولاً برای بیمارانی استفاده می‌شوند که به شدت بیمار هستند و انتقال آنها به اتاق رادیولوژی مقدور نیست یا بیمارانی که قادر به ایستادن برای یک نمای خلفی - قدامی یا طرفی نیستند. تفسیر تصاویر حاصل از تجهیزات قابل حمل به علل زیر دشوار است. ۱- تنها یک کلیشه قدامی خلفی (AP) به دست می‌آید. ۲- تنوع در تصاویر حاصل به علت شرایط برخورد زیا یا کم اشعه. ۳- فاصله کم بین منبع و فیلم منجر به ایجاد تصویر با زوایای نامعلوم و از دست‌رفتن جزئیات در

1. lateral decubitus

2. apical lordotic

3. portable



شکل ۱-۳۰۷ گرافی قفسه سینه (A) و CT اسکن (B) بیمار مبتلا به آمفیزم. شدت و گسترش آمفیزم در عکس ساده به خوبی معلوم نیست اما در CT اسکن به خوبی دیده می‌شود.

در نتیجه: CT برای بررسی موارد زیر بسیار ارزشمند است: ضایعات مربوط به ناف ریه‌ها و مدیاستن (که غالباً در پرتونگاری ساده به خوبی مشخص نمی‌شوند)، تعیین ماهیت و مشخص نمودن ضایعات مجاور دیواره قفسه سینه و ستون فقرات (از جمله بیماری‌های جنبی) و تشخیص دانسیته چربی یا کلسیفیکاسیون در ندول‌های ریوی (**شکل ۲-۳۰۷**). کاربرد CT در بررسی بیماری‌های مدیاستن آن را به وسیله‌ای مهم در مرحله‌بندی سرطان ریه مبدل نموده

مختلف اعضای بدن است. در تصاویر توراکس این عوامل توسط یکی از سه مکانیسم زیر در توراکس تجمع می‌یابد. حوضچه خونی یا کمپارتمان‌سازی (برای مثال در قلب)، فعالیت فیزیولوژیک (استخوان یا تیروئید) و انسداد مویرگ‌ها (اسکن ریه). ایزوتوپ‌های رادیواکتیو از روش IV یا استنشاقی یا هر دو به کار می‌روند. با تزریق داخل وریدی، آلبومین نشان‌دار با Tc^{99m} در مویرگ‌های ریوی جای می‌گیرد و براساس جریان خون در بدن پخش می‌گردد. با استنشاق، گازگزنون نشان‌دار حجم تهویه را نشان می‌دهد. با این روش‌ها، اسکن تهویه‌ای خون‌رسانی^۱ روش شایعی در ارزیابی آمبولی ریوی بود. ترومبوآمبولی ریوی یک یا چند ناحیه از عدم تناسب بین تهویه و جریان خون را ایجاد می‌کند (نواحی که در آنها اختلال در جریان خون است در حالی که گستردگی عروق در آنها وجود دارد و تهویه آنها طبیعی است و نقصی ندارد (فصل ۳۰۰). با این وجود، با وجود پیشرفت در CT اسکن، تصاویر سنتی گرافی جایگزین CT آنژیوگرافی در بیماران مشکوک به آمبولی ریوی شده‌اند.

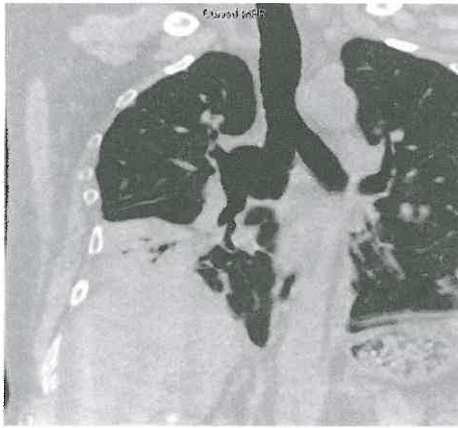
استفاده شایع دیگر از اسکن تهویه‌ای - خون‌رسانی در بیماران با اختلال عملکرد ریه است که کاندید خارج‌سازی بخشی از ریه هستند. به علت آن که بسیاری از بیماران مبتلا به کانسر پرونکوزتیک بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) نیز دارند، این مسئله وجود دارد که آیا این بیماران تحمل جراحی خارج‌سازی بخشی از ریه را دارند یا خیر. گسترش ایزوتوپ در ارزیابی جریان خون و تهویه در این نواحی به کار می‌رود و پزشک به کمک آن عملکرد ریه پس از جراحی را ارزیابی می‌کند.

توموگرافی کامپیوتری

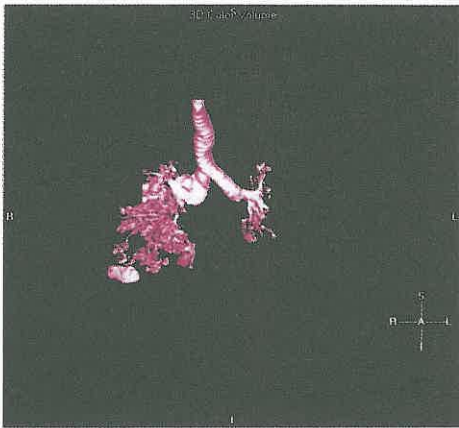
توموگرافی کامپیوتری در مقایسه با پرتونگاری معمول قفسه صدری چند مزیت دارد (**شکل‌های ۱A, B-۳۰۷ و ۲A, B-۳۰۷** و نیز **شکل‌های ۳-۳۱۵، ۴-۳۱۵، ۴-۳۲۲**). اولاً استفاده از تصاویر مقطعی^۲ غالباً تفکیک دانسیته‌هایی را که احتمالاً در یک پرتونگاری ساده روی هم می‌افتند امکان‌پذیر می‌سازد. ثانیاً CT برای مشخص کردن دانسیته بافتی، تشخیص تفاوت‌های بسیار جزئی در دانسیته ساختمان‌های مجاور و نیز ارزیابی دقیق اندازه ضایعات بسیار بهتر از رادیوگرافی معمولی است.

1. ventilation-perfusion scan

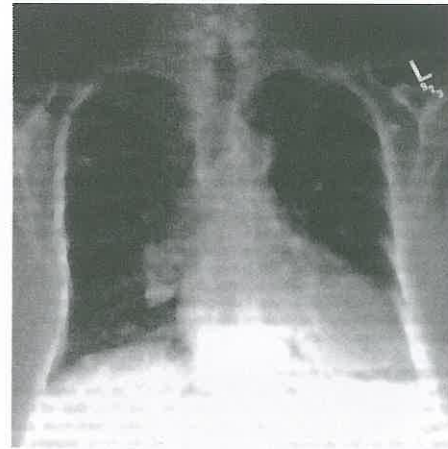
2. cross-sectional



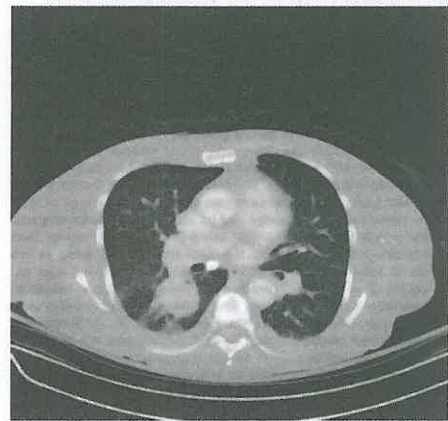
A



B



A



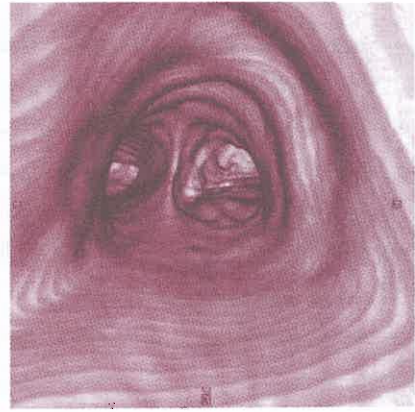
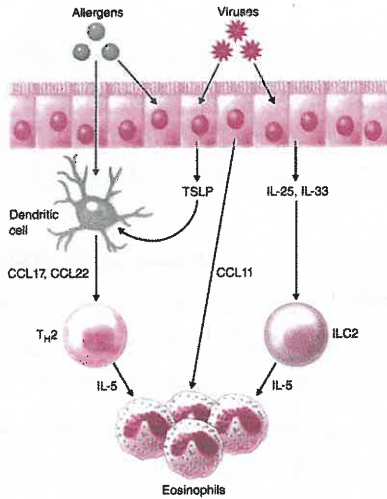
B

شکل ۳-۳۰ ۳-۳۰۷ CT ماریچی با بازسازی تصاویر در مقاطع دیگر به جز آگزیکال. CT ماریچی نشان‌دهنده جدایی و آنوریسم در ریه پیوندی است. تصاویر در نمای ساژیتال بازسازی شده (A) و با روش حذف دیجیتالی تنها راه‌های هوایی مشاهده می‌گردد (B) که محل دقیق ضایعه و گستردگی آن را نشان می‌دهد.

شکل ۳-۲۷ ۳-۲۷۰ گرافی قفسه سینه (A) و CT اسکن (B) نشان‌دهنده توده لوب تحتانی راست توده. در گرافی ساده به علت ساختمان‌های ناف ریه و کلسیفیکاسیون لنف‌نود دیده نمی‌شود. CT اسکن در شناسایی دانسیته‌های غیرطبیعی ریه و تمایز آن از ساختمان‌های عروقی اطراف بهتر است.

در CT اسکن با وضوح بالا (HRCT)، ضخامت مقاطع تقریباً ۱-۲mm است که این مقدار در حالت معمولی حدود ۷-۱۰mm است و تصاویر مربوطه با استفاده از الگوریتم‌های وضوح فضایی بالا بازسازی می‌شوند. جزئیاتی که در تصاویر HRCT دیده می‌شوند تشخیص بهتر ضایعات ظریف پارانشیمی و مجاری هوایی سپتوم‌های بین لوبولی ضخیم

است (به فصل ۱۰۷ مراجعه شود) زیرا بررسی درگیری غدد لنفاوی مدیاستن توسط تومور برای مرحله‌بندی صحیح بسیار مهم است. استفاده از مواد حاجب در CT تشخیص ساختمان‌های رگی از غیررگی را امکان‌پذیر می‌سازد که این امر در تشخیص غدد لنفاوی و توده‌ها از ساختمان‌های رگی بخصوص در مدیاستن و بیماری‌های عروقی نظیر آمبولی ریوی اهمیت ویژه‌ای دارد.



شکل ۴-۳۰۷ تصویر MRI از عروق پس از پیوند ریه. تصویر اطلاعات دقیقی از وضعیت عروقی را می‌دهد که با تکنیک حذف دیجیتال به دست آمده است. تصاویر آناستوموز شریانی و وریدی را در سمت راست نشان می‌دهد. تنگی مختصری در محل آناستوموز دیده می‌شود که جز محدودیت‌های طبیعی است و به معنای انسداد نیست.

شکل ۵-۳۰۷ تصویر مجازی برونکوسکوپی نای. تصویر از تراشه با نگاه به سمت کارینا به دست آمده است. مجاری اصلی چپ و راست در محل کارینا تقسیم می‌شوند.

اسکرها با شناساگرهای متعدد همراه با اسکن محوری (محور - Z) شده است. اسکرها با نام اسکن CT با شناساگر متعدد (MDCT) تصاویر متعددی را در یک بار چرخش به دست می‌آورد که نازکتر است و در مدت کوتاهی به دست می‌آید. این منجر به کیفیت بیشتر و افزایش توانایی بازسازی تصاویر شده است. با پیشرفت تکنولوژی، تعداد بیش‌تر شناساگرهای مورد استفاده (امروزه تا ۶۴) منجر به تصاویر نهایی واضح‌تری می‌گردد. با ایجاد CT با شناساگر متعدد، مدت زمان نگهداشتن نفس کوتاه‌تر شده که مزیتی برای تمام بیماران به ویژه کودکان، افراد مسن و به شدت بیمار است. با این وجود، با پیشرفت‌های موجود در CT با شناساگر متعدد، میزان اشعه در مقایسه با CT با یک شناساگر افزایش یافته است.

افزوده شدن شناساگر در محور Z موجب بهبود در حجم کنتراست مورد استفاده شده است. علاوه بر این، کوتاه شدن زمان حبس تنفس ثانویه به کوتاه شدن زمان اسکن و کیفیت بهتر تصاویر منجر به بهبود تصاویر عروقی ریه و شناسایی آمبولی سکمنتال و ساب سکمنتال شده است. هم چنین CT آنژیوگرافی ریوی^۴ (CTPA) می‌تواند اختلالات پارانشیم را که ممکن است منجر به علائم بالینی بیمار گردد، شناسایی

شده، کدورت‌های شیشه‌مات^۱، ندول‌های کوچک و مجاری هوایی ضخیم شده و گشادشده در برونشکتازی را مقدور می‌سازد. در حال حاضر الگوهای تقریباً پاتوگنومونیک برای بسیاری از بیماری‌های بینابینی ریوی مشخص گردیده‌اند از جمله کارسینوم لنفانژیتی، فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، سارکوئیدوز، گرانولوم ائوزینوفیلیک. اگرچه هنوز مشخص نشده است که در چه شرایطی این الگوها نیاز به بیوپسی بافت ریه را برطرف می‌سازند.

CT اسکن مارپیچی^۲ و CT با شناساگر متعدد^۳
CT اسکن مارپیچی اخیر شیوه استاندارد CT قفسه سینه شده است. تکنولوژی CT اسکن مارپیچی منجر به ایجاد اسکن‌های سریعتر با جذب بهتر کنتراست و کولیماتورهای نازکتر شده است. تصویر طی یک مانور حبس نفس گرفته می‌شود تا میزان آرتیفکت ناشی از حرکت کمتر باشد. علاوه بر این، CT اسکن مارپیچی اجازه به دست آوردن اطلاعات پیوسته بیشتری را در حجم بیشتری از ریه نسبت به CT معمولی فراهم می‌سازد. علاوه بر این تصاویر در صفحه‌های دیگر به جز آگزیمال نظیر کروئال و سائیتال نیز بازسازی می‌گردد (شکل ۳۸-۳۰۷).

تغییرات در تکنولوژی شناساگرها منجر به تولید

1. ground-glass opacification
2. helical CT scanning
3. multidetector CT
4. CT pulmonary angiography

کند. علاوه بر این محاسن و افزایش در دسترس بودن آن، CTPA روش انتخابی بسیاری از پزشکان در ارزیابی آمبولی ریوی شده است و در زمینه دقت مشابه آنژیوگرافی ریوی است با این تفاوت که ریسک‌های همراه با آن کمتر است.

برونکوسکوپی مجازی

تصاویر سه بعدی (3D) توراکس حاصل از MDCT به شکل دیجیتال ذخیره شده و مجدداً آنالیز شده و به شکل سه بعدی تا نسل ۶ تا ۷ راه‌های هوایی را بازسازی می‌کنند. به کمک بازسازی کامپیوتری می‌توان برونکوسکوپی مجازی انجام داد (شکل ۴-۳۰۷). این روش به عنوان روش کمکی در برونکوسکوپی معمولی در برخی شرایط خاص به کار می‌رود. این روش ارزیابی دقیق شدت و طول تنگی راه هوایی شامل راه هوایی دیستال به محل تنگی را ممکن می‌سازد. این روش اطلاعات مفیدی را در مورد رابطه ضایعه با ساختمان مدیاستینال مجاور فراهم می‌سازد. این روش امکان برنامه‌ریزی جهت انجام برونکوسکوپی درمانی و وسایل مورد نیاز را فراهم می‌سازد. برونکوسکوپی مجازی به عنوان روش غیرتهاجمی در پیگیری بیماران درمان شده مبتلا به ضایعات راه‌های هوایی کاربرد دارد.

سیستم‌های مسیریابی به کمک برونکوسکوپی مجازی طراحی شده‌اند تا امکان یافتن مسیرهای ختم شونده به نواحی محیطی را در برونکوسکوپی فراهم کنند تا امکان روش‌های جراحی کاهش حجم ریه به روش داخل برونشی در بیماران آمفیژم پولمونر مهیا شود. حجم آمفیژم در نواحی سگمنتال به همراه اطلاعات آناتومیک در انتخاب زیر سگمان مناسب مهم است. با این وجود، برنامه‌های نرم‌افزاری این روش در مراحل ابتدایی است و کاربرد آن و تأثیر این روش بر مراقبت از بیماران هنوز نامعلوم است. سیستم‌های الکترومغناطیس راهیابی برونکوسکوپی^۱ (EMN یا ENB) با استفاده از برونکوسکوپی مجازی ایجاد شده است تا امکان راهیابی صحیح به ضایعات هدف در نواحی محیطی ریه را با تکنولوژی مشابه سیستم واحدهای تعیین موقعیت جهانی وسیله نقلیه^۲ (GPS)، فراهم سازد.

اسکن توموگرافی گسیل پوزیترون^۲ (PET)

امروزه استفاده از اسکن PET برای شناسایی ضایعات

بدخیم در ریه روبه گسترش است. اساس این روش، افزایش جذب و متابولیسم گلوکز در ضایعات است. برای انجام آن، یک آنالوگ گلوکز (FDG)^۴ که با مادهٔ رادیواکتیو، نشان‌دار شده را تزریق می‌کنند، این ماده توسط سلولهای بدخیم که فعالیت متابولیک بالایی دارند، جذب می‌شود. اما FDG به دنبال فسفریلاسیون، در درون سلول گیر افتاده و فلورین ۱۸ که ناپایدار است، با گسیل پوزیترون به تدریج تخریب می‌شود. این اشعه‌ها را می‌توان با دوربین مخصوص PET یا دوربین گاما که برای تصویربرداری از پرتوهای یونیزان مناسب‌سازی شده، شناسایی نمود. از این روش برای ارزیابی ندول‌های منفرد ریوی و نیز کمک به مرحله‌بندی سرطان ریه (از طریق شناسایی بدخیمی در گره‌های لنفی مدیاستن و بیماری خارج توراکس) استفاده می‌شود. محدودیت آناتومیک تصاویر هسته‌ای بر تصاویر CT جبران شده است که این روش نقشیه عملکردی آناتومی است. امروزه اکثر PET اسکن‌ها از ترکیب PET با اسکن‌های CT تهیه می‌شوند. اسکن هیبرید CT/PET می‌تواند اختلالات متابولیک را بر آناتومی به دست آمده از CT تطبیق دهد. اسکن‌های ترکیبی تشخیص دقیق‌تری را به همراه دارند. نسبت به زمانی که PET یا CT به تنهایی انجام شوند. FDG-PET ضایعات به کوچکی ۱cm را از نظر خوش‌خیم یا بدخیم بودن تفکیک می‌دهد. اما منفی کاذب در ضایعات با فعالیت متابولیک پایین نظیر تومور کارسینوئید و سرطان سلول‌های برونکوالوئولار یا ضایعات > ۱cm که حد آستانه متابولیک سلول‌های بدخیم جهت شناسایی در PET را ندارند، وجود دارد. مثبت کاذب به علت برداشت FDG در شرایط التهابی نظیر پنومونی یا بیماری گرانولوماتوز رخ می‌دهد.

MRI (تصویربرداری رزونانس مغناطیسی)

نقش MRI در ارزیابی بیماری سیستم تنفسی کمتر از CT است. MRI کیفیت فضایی کمتری دارد و اطلاعات کمتری از پارانشیم ریه را در اختیار ما قرار می‌دهد. به همین دلیل جایگزینی برای CT در مطالعه توراکس نیست. با این وجود

1. Electromagnetic navigational bronchoscopy systems
2. global positioning system
3. Positron Emission Tomographic scanning
4. 18F-flouro-2-deoxyglucose

ناهنجاری مشکوک سرخرگی - سیاهرگی در ریه و بررسی تهاجم یک نئوپلاسم به سرخرگ های ریوی. ریسک انجام آرتروگرافی مدرن بسیار کم است و مهم ترین مسئله در بیماران با فشار بالای ریوی یا بیماری مزمن کلیوی است. البته، با پیشرفت در CT اسکن، آنژیوگرافی مرسوم ریوی کم کم جای خود را به CT آنژیوگرافی با شناساگرهای متعدد (MDCTA) داده است.

روش های به دست آوردن نمونه های بیولوژیک

جمع آوری خلط

خلط را می توان پس از یک سرفه خودبه خودی و یا تحریک سرفه با استنشاق یک ماده محرک نظیر سالین هیپر تونیک، بدست آورد. که القای خلط^۱ نامیده می شود بطور معمول برای بدست آوردن خلط جهت مطالعات تشخیصی به کار می رود، که علت انجام آن یا عدم تولید خودبه خودی خلط و یا دستیابی بهتر به برخی یافته های تشخیصی می باشد. از آن جایی که خلط عمدتاً متشکل از ترشحات درخت تراکتوبرونکیال است (تا ترشحات مجاری هوایی فوقانی) یافتن ماکروفاژهای آلئولی و سایر سلول های التهابی حاکی از آن است که منشأ نمونه، قسمت تحتانی راه تنفسی می باشد. در حالی که وجود سلول های پوششی سنگفرشی در یک نمونه خلط نشان دهنده آلودگی نمونه با ترشحات مجاری هوایی فوقانی است.

علاوه بر بررسی خلط به وسیله کشت و رنگ آمیزی گرم از نظر پاتوژن های باکتریایی معمول، می توان آن را از نظر انواعی از عوامل بیماری زای دیگر نیز بررسی نمود از جمله رنگ آمیزی و کشت برای مایکوباکتریوم ها و قارچ ها، کشت برای ویروس ها و رنگ آمیزی برای پنوموسیستیس جیرووسی. در مواردی که خلط اختصاصاً برای بررسی پنوموسیستیس جیرووسی (برای مثال در یک بیمار مبتلا به عفونت ویروس HIV) جمع آوری می شود، باید آن را به روش القا (و نه سرفه خودبه خودی) جمع آوری نمود و جهت یافتن ارگانسیم رنگ آمیزی ایمونوفلورسانت انجام داد. در حال حاضر

استفاده از گاز هیپرپلاریزه همراه با MR در بررسی ریه ها به ویژه بیماری انسدادی ریوی به کار می رود. به علاوه تصویربرداری در حین دم و بازدم می تواند اطلاعات دینامیکی از عملکرد ریه مهیا سازد. تصاویر MR در گروهی از افراد به سختی به دست می آید. بیمارانی که نمی توانند آرام و بدون حرکت دراز بکشند یا نمی توانند بر پشت دراز بکشند، تصاویر با کیفیت بدتری خواهند داشت. برخی روش ها نیازمند حبس نفس برای ۱۵ تا ۲۵ ثانیه است تا تصاویر خوبی به دست آید. MR در بیماران بی ثبات و/یا دارای تهویه و نیز ترومای شدید به علت خطرات محیطی MR و دشواری در مانیتور بیماران در اتاق MR نباید به کار رود. وجود فلزات خارجی، ضربان ساز قلب، کلیپ آنوریسم داخل مغز، استفاده از MR را غیرممکن می سازد.

مزیت MR استفاده از اشعه الکترومغناطیس غیر یونیزان است. علاوه بر این، MR جهت افتراق ساختمان های عروقی از غیر عروقی بدون نیاز به کنتراست به کار می رود. عروق خونی به شکل ساختمان های توپولر توخالی دیده شده که جریان خون موجود در آنها سیگنالی در MR ایجاد نمی کند. به همین دلیل MR در نشان دادن آمبولی ریوی، ضایعات آنورت نظیر آنوریسم و دایسکشن یا سایر اختلالات عروقی می تواند به کار رود (شکل ۵-۳۰۷). در صورتی که امکان استفاده از کنتراست نباشد، گادولینیوم به عنوان کنتراست داخل عروق در آنژیوگرافی MR (MRA) به کار می رود. اما تنظیم داده ها با حجم ناگهانی شریانی یکی از مسائل دشوار در MRA است. جریان کنتراست از محل تزریق در محیط تا عروق مورد بررسی تحت تأثیر عواملی نظیر ضربان قلب، حجم ضربه ای و وجود ضایعه استنوتیک پروگزیمال است.

آنژیوگرافی ریوی

دستگاه سرخرگی ریه را می توان به وسیله آنژیوگرافی ریوی مشاهده نمود که در این روش ماده حاجب از طریق کاتتری که قبلاً در سرخرگ ریوی قرار داده شده است، تزریق می گردد. انجام آنژیوگرافی ریوی در موارد آمبولی ریوی، عواقب یک لخته داخل رگی را نشان می دهد که عبارت اند از: نقص در مجرای یک رگ (نقص پرشدگی)^۱ یا پایان یافتن ناگهانی (قطع) رگ^۲. سایر موارد لزوم آنژیوگرافی ریوی که از شیوع کمتری برخوردارند عبارت اند از: مشاهده یک

1. filling defect

2. cutoff

3. sputum induction

روش‌های سنتی رنگ آمیزی و کشت نیز در بعضی از موارد همراه با روش‌های ایمونولوژیک و روش‌های بیولوژی مولکولی نظیر PCR و کاوشگرهای DNA استفاده می‌شوند. رنگ آمیزی سیتولوژیک خلط از نظر سلول‌های بدخیم با استفاده از روش مرسوم پاپانیکولاو امکان بررسی غیرتهاجمی سرطان ریوی را به ما می‌دهد.

اسپیروسیون سوزنی از طریق پوست

به منظور انجام بررسی‌های سیتولوژیک یا میکروبیولوژیک، می‌توان به وسیله یک سوزن که از طریق جدار قفسه سینه وارد می‌شود از یک ضایعه ریه‌ای نمونه تهیه نمود. اسپیراسیون جهت تشخیص یا کاهش فشار و/یا تخلیه تجمع‌های مایعات به کار می‌رود. این روش را معمولاً تحت راهنمایی CT یا سونوگرافی انجام می‌دهند که به جایگیری دقیق سوزن در ضایعه کمک می‌کند. خطرات محدود و بالقوه این روش عبارت‌اند از خونریزی داخل ریوی و پنوموتوراکس همراه با کلاپس ریه زیر آن. با این حال انجام این روش توسط افراد ماهر خطر کمی دارد و معمولاً اطلاعات به‌دست آمده ارزش پذیرفتن این خطر را دارند. البته محدودیت این روش، خطای نمونه‌گیری به دلیل مقدار کم مواد گرفته شده است. بنابراین به جز تشخیص خاص سیتولوژیک یا میکروبیولوژیک، سایر یافته‌ها، ارزش بالینی محدودی دارند.

توراستنتر

نمونه‌برداری از مایع جنبی به وسیله توراستنتر معمولاً برای مقاصد تشخیصی یا درافوزیون وسیع برای تخفیف تنگی نفس بیمار انجام می‌شود. نمونه‌برداری تشخیصی چه به صورت کورکورانه و چه پس از تعیین محل به وسیله سونوگرافی، امکان جمع‌آوری مایع جهت بررسی‌های سیتولوژیک و میکروبیولوژیک را فراهم می‌سازد. بررسی مایع بدست آمده از نظر ترکیب سلولی و اجزای شیمیایی امکان دسته‌بندی فیوژن و کمک به تشخیص و درمان را فراهم می‌کند. (فصل ۳۱۶).

برونکوسکوپ

برونکوسکوپ روشی برای مشاهده مستقیم درخت تراکئوبرونکیال است. امروزه برونکوسکوپ تقریباً فقط با

وسایل فیبر اپتیک قابل انعطاف انجام می‌شود ولی هنوز هم برونکوسکوپ‌های سخت در شرایط خاص و تنها در اطاق عمل به کار می‌روند که علت عمده این امر مجرای مکش بزرگتر آنها و امکان تهویه بیمار از طریق مجرای برونکوسکوپ می‌باشد. این شرایط خاص عبارت‌اند از خارج ساختن اجسام خارجی و مکش یک خونریزی وسیع که کانال کوچک یک برونکوسکوپ قابل انعطاف برای آن کفایت نمی‌کند.

برونکوسکوپ با برونکوسکوپ فیبر اپتیک قابل انعطاف^۲

روشی سرپایی است که معمولاً در حالت بیداری انجام می‌شود اگر چه بیمار با داروهای آرام‌بخش تسکین داده می‌شود. برونکوسکوپ را از طریق دهان یا بینی و از بین تارهای صوتی به داخل نای وارد می‌کنند. قابلیت خم‌کردن اسکوپ امکان مشاهده مستقیم تمام راه‌های هوایی تا حد برونش‌های زیر سگمانی را فراهم می‌کند. شخصی که برونکوسکوپ می‌کند قادر است که پاتولوژی‌های داخل برونشی از جمله تومورها، گرانولوماها، برونشیت، اجسام خارجی و محل‌های خونریزی را تشخیص دهد. به چند روش می‌توان از محل ضایعات نمونه‌برداری کرد از جمله شستشو، برس زدن و بیوپسی. شستشو شامل ریختن سالیین استریل از طریق یک مجرای برونکوسکوپ بر روی سطح ضایعه است. قسمتی از مایع به وسیله مکش جمع‌آوری می‌گردد و مواد بدست آمده را می‌توان از جهت سلول‌ها (سیتولوژی) یا ارگانسیم‌ها (به وسیله رنگ آمیزی‌های استاندارد و کشت) بررسی نمود. برس زدن یا بیوپسی از سطح ضایعه به وسیله یک برس کوچک و یا فورسپس واقع در انتهای یک کابل بلند از طریق یکی از کانال‌های برونکوسکوپ صورت می‌گیرد و تهیه بافت یا نمونه سلولی جهت بررسی‌های استاندارد سیتولوژی و هیستوپاتولوژی را امکان‌پذیر می‌سازد.

از برونکوسکوپ نه تنها می‌توان برای نمونه‌برداری از نواحی تحت دید مستقیم (مثل مجاری هوایی) بهره جست بلکه به وسیله آن می‌توان از قسمت‌های انتهایی تر پارانشیم ریوی نیز نمونه گرفت. به وسیله برونکوسکوپ می‌توان به جدار یک راه هوایی زیرسگمانی تماس شده است و با واردکردن

اولتراسوند داخل برونشی (EBUS) و آسپیره سوزنی داخل برونشی (TBNA)

پیشرفت‌های اخیر در روش‌های آسپیره سوزنی همراه با پیشرفت در اولتراسوند داخل برونشی است. این روش از برونکوسکوپ اولتراسونیک با پروپ استفاده می‌کند که امکان آسپیره کردن عقده‌های لنفاوی ناف ریه و مدیاستن را زیرگاید سونوگرافی فراهم می‌سازد. این روش امکان نمونه‌گیری در غدد لنفاوی و توده‌های مدیاستن را زیر دید مستقیم، جهت تشخیص بهتر و تعیین محل پاتولوژی اطراف برونش و مدیاستن و دستیابی به محل‌های دور از دسترس و عقده‌های لنفاوی کوچک را در مرحله‌بندی بدخیمی فراهم می‌سازد. EBUS-TBNA توانایی ارزیابی عقده‌های لنفاوی پاراتراکئال و ساب‌کارینال را مشابه مدیاستنوسکوپی دارد. علاوه بر این، به عقده‌های لنفاوی ناف ریه (سطح ۱۰ و ۱۱) نیز می‌رسد. فایده از استفاده از EBUS در موارد کلینیکال علاوه بر کانسر ریه نامعلوم است ولی پیشنهاد شده جهت ارزیابی توده‌های مدیاستن با منشأ نامشخص به صورت زودهنگام در پروسه تشخیص استفاده شود.

شیوه‌های برونکوسکوپی اورژانسی

شیوه‌های اورژانسی که در برونکوسکوپی کاربرد شامل برونکوسکوپی ویدئو / اتو فلوروسنس^۵ (AFB)، تصویربرداری با باند نازک^۶ (NBI)، توموگرافی پیوستگی نوری^۷ (OCT) و اندومیکروسکوپی با استفاده از لیزر میکروسکوپی فلورسنت کانفوکال^۸ (CFM) است. AFB از برونکوسکوپی با یک منبع نوری اضافی جهت اسکرین افراد پرخط و تعیین ضایعات پیش بدخیم (دیسپلازی مجاری هوایی) و کارسینوم درجا استفاده می‌شود. NBI بر روی افزایش جذب طول موج‌های نوری آبی و سبز در هموگلوبین تأکید که امکان رویت عروق موکوس و تمایز بین ضایعات التهابی و بدخیم موکوس را تقویت می‌کند. CFM از یک لیزر آبی برای ایجاد فلورسنس استفاده می‌کند و درجه بالای رزولوشن آن

مقدار کمی سالیین استریل می‌توان حتی از فضای آلوئولی هم نمونه‌هایی از سلول‌ها یا ارگانیسیم‌ها را بدست آورد. این روش که لاواژ برونکواکوئولار نامیده می‌شود بویژه برای بدست آوردن ارگانیسیم‌ها (مثل پنوموسیستیس جیرووسی) مفید است.

برس زنی و بیوپسی قسمت‌های انتهایی پارانشیم ریه را نیز می‌توان با همان وسایلی که برای نمونه‌برداری داخل برونشی استفاده می‌شوند، انجام داد. این وسایل را می‌توان از طریق مجرای برونکوسکوپ به راه‌های هوایی کوچک هدایت نمود و در آنجا وسایل مذکور به دیواره راه‌های هوایی نفوذ کرده و نمونه‌برداری از بافت آلوئولی اطراف برونش را مقدور می‌سازند. این روش که بیوپسی از طریق برونش^۱ نامیده می‌شود زمانی به کار می‌رود که یک بیماری نسبتاً منتشر یا یک ضایعه موضعی با اندازه مناسب برای نمونه‌گیری وجود داشته باشد. به کمک تصویربرداری فلوروسکوپی یک شخصی که برونکوسکوپی می‌کند قادر خواهد بود که قرارگیری وسیله در ناحیهٔ دچار ضایعه و زمان آن را تعیین کند و علاوه بر آن می‌تواند فاصله وسایل تا سطح جنب را نیز مشخص نماید. اگر فورسپس‌ها خیلی به سطح جنب نزدیک باشند احتمال سوراخ شدگی پرده جنب احشایی و ایجاد یک پنوموتوراکس وجود دارد. دیگر عارضه بالقوه بیوپسی از طریق برونش، خونریزی ریوی است. میزان بروز این عارضه کمتر از چند درصد است.

آسپیره سوزنی داخل برونش^۲ (TBNA)

یک روش دیگر شامل استفاده از یک سوزن دهانه‌گشاد^۳ است که برای نمونه‌برداری از بافت‌های مجاور تراشه یا برونش‌های بزرگ از طریق برونکوسکوپ وارد می‌گردد. سوزن را از طریق دیواره مجرای هوایی عبور می‌دهند و مواد سلولی که از ضایعات توده‌ای یا غدد لنفاوی بزرگ شده بدست می‌آورند، عموماً جهت بررسی سلول‌های بدخیم استفاده می‌شود. مدیاستنوسکوپی روش ارجح (gold standard) در ضایعات مدیاستن است، اما TNBA امکان نمونه‌گیری از ریه‌ها و لنف‌نودهای مجاور را بدون نیاز به جراحی یا بی‌هوشی عمومی فراهم می‌سازد.

1. transbronchial biopsy
2. transbronchial needle aspiration
3. hollow - bore needle
4. endobronchial ultrasound
5. video lauto fluorescence bronchoscopy
6. narrow band imaging
7. optical coherence tomography
8. endomicroscopy using confocal fluorescent laser

یک تصویر real-time از بافت زنده را در درزولوشن بافتی فراهم می‌آورد. OCT از یک منبع نوری مادون قرمز استفاده می‌کند و مزیت آن بر CT و MRI رزولوشن فضایی آن می‌باشد و می‌تواند به دیواره مجرای هوایی تا ۳ برابر عمیق‌تر از CFM نفوذ کند و کمتر به آرتیفکت‌های ناشی از جنبش حاصل از ضربان قلب و حرکات تنفسی حساس است. به هر حال ارزیابی دقیق قبل از این‌که این روش‌ها مکانی در برنامه ارزیابی سرطان ابتدایی ریه و سایر بیماری‌های بیابند، ضروری است.

برونکوسکوپی درمانی

برونکوسکوپ علاوه بر تشخیص در درمان نیز به کار می‌رود. نقش اصلی متخصص پولمونولوژی مداخله‌ای (IP) انجام برونکوسکوپی درمانی است. به عنوان مثال، جسم خارجی آسیب‌ر شده توسط وسیله‌ای که در برونکوسکوپ سخت یا منعطف وجود دارد خارج می‌گردد و خون‌ریزی ناشی از آن توسط کاتتر بالونی کنترل می‌گردد. روش‌های جدیدتر مداخله‌ای توسط برونکوسکوپ شامل روش‌های برقراری و حفظ راه‌های هوایی که به طور ناقص یا کامل مسدود هستند (به ویژه توسط تومور) می‌باشند. این روش‌ها شامل لیزر تراپی، کرایوتراپی، انعقاد به کمک گاز آرگون، سوزاندن با الکتروود، برونکوپلاستی به همراه بالون و دیلاتاسیون و قرار دادن استنت می‌باشد. بسیاری از متخصصان پولمونولوژی مداخله‌ای در زمینه توراکوتومی از طریق جلدی آموزش دیده‌اند.

توراکوسکوپی مدیکال

توراکوسکوپی مدیکال (یا پلوروسکوپی) بر تشخیص مشکلات پلورال تمرکز دارد. این روش به کمک پلوروسکوپ سخت یا نیمه سخت (در طراحی مشابه برونکوسکوپ است و امکان ارزیابی سطح پلور، نمونه‌گیری و/یا درناژ مایع پلورال یا انجام بیوپسی از پلور پاریتال را فراهم می‌سازد) انجام می‌شود. توراکوسکوپی مدیکال در اتاق اندوسکوپی یا اتاق جراحی بر روی بیمار بی‌حس شده و یا تحت بی‌هوشی موضعی انجام می‌شود. در مقایسه، جراحی قفسه سینه به کمک ویدیو نیازمند بی‌هوشی عمومی است و در اتاق عمل

انجام می‌شود. یکی از موارد انجام توراکوسکوپی در ارزیابی تجمع مایع در پلور یا بیوپسی از پلور پاریتال کارسینوماتوز است. همچنین جهت قراردادن chest tube به عنوان گاید مورد استفاده قرار می‌گیرد یا جهت انجام پلورودزیس تالک یا شیمیایی و روش مداخله‌ای جهت کاهش افیوژن پلور (بدخیم) یا پنوموتوراکس مکرر به کار می‌رود. پیشرفت روش‌های برونکوسکوپی و پلوروسکوپی، به سمت استفاده از روش پولمونولوژی مداخله‌ای پیش رفت. پولمونولوژی مداخله‌ای را می‌توان به عنوان «هنر و علم پزشکی در انجام روش‌های تشخیص و درمانی تهاجمی تعریف کرد که نیازمند آموزش و تبحر فراتر از تخصص استاندارد در رشته ریه است». پزشکان متخصص پولمونولوژی مداخله‌ای جایگزینی را برای جراحی در بیمارانی که طیف گسترده‌های از بیماری‌ها و مشکلات ریه دارند فراهم می‌کنند.

روش‌های جراحی جهت نمونه‌گیری بافت

ارزیابی و تشخیص بیماری‌های ریه نیازمند همکاری میان متخصصان ریه و جراحان توراکس است. در حالی که روش‌هایی نظیر مدیاستینوسکوپی، VATS، توراکوتومی توسط جراحان صورت می‌گیرد، هم‌پوشانی زیادی بین روش‌های با حداقل تهاجم در بین متخصصین ریه و جراحان وجود دارد.

مدیاستینوسکوپی و مدیاستینوتومی

مرحله‌بندی دقیق سرطان در تعیین رژیم درمانی مناسب بسیار مهم است. بیوپسی بافتی غالباً برای تشخیص توده‌های مدیاستن یا غدد لنفاوی بزرگ شده آن ضروری است. اگرچه CT و PET اسکن برای تعیین اندازه غدد لنفاوی مدیاستن به عنوان بخشی از مرحله‌بندی سرطان ریه مفید است ولی تأیید درگیری واقعی غدد لنفاوی بزرگ شده به وسیله تومور نیازمند بیوپسی و آزمایش هیستوپاتولوژیک است. دو روش عمده که برای به‌دست‌آوردن نمونه از توده‌ها یا غدد مدیاستن به کار می‌روند عبارت‌اند از: مدیاستینوسکوپی (که از طریق بالای جناغ وارد می‌شوند) و مدیاستینوتومی (که از کناره‌های استخوان جناغ وارد می‌شود). هر دوی این

آن، از طریق تروکار وارد شده به جنب می‌باشد. تصویری با کیفیت بالا روی صفحه مونیتر نمایش داده می‌شود که به جراح اجازه می‌دهد که وسایل مختلف را که از طریق برش‌های کوچک و مجزای بین دنده‌ای وارد فضای جنب شده‌اند، کنترل کند. با استفاده از این وسایل جراح می‌تواند از ضایعات جنب تحت دید مستقیم نمونه‌برداری کند که این روش برتری واضحی نسبت به بیوپسی بسته جنب دارد. علاوه بر این، امروزه از این روش برای نمونه‌برداری از بافت‌های محیطی ریه یا برای برداشتن ندول‌های محیطی با اهداف تشخیصی و درمانی استفاده می‌شود. از آنجایی که این روش در مقایسه با بیوپسی باز ریه از طریق توراوتومی از تهاجم بسیار کمتری برخوردار است، به طور گسترده‌ای جایگزین "بیوپسی باز ریه" شده است. تصمیم‌گیری جهت استفاده از روش جراحی به کمک ویدیو به جای انجام توراوتومی باز توسط جراح تورااکس و براساس تحمل بیمار در تهویه با یک ریه که جهت دیدن کامل ریه صورت می‌گیرد، انجام می‌شود. با پیشرفت در وسایل، روش جراحی به کمک ویدیو جایگزین روش‌های توراوتومی شده است و به کمک آن بیوپسی منگنه‌ای ریه^۲، خارج‌سازی ندول ریه، لوبکتومی، پنومونکتومی، پنجره‌پری‌کارد یا سایر روش‌های استاندارد جراحی ریه انجام می‌شود؛ البته این روش حداقل تهاجم را دارد.

توراوتومی

اگر چه جراحی ویدئویی در موارد متعددی جایگزین این روش شده است ولی توراوتومی کماکان یک راه نمونه‌برداری از بافت ریه است. در روش مذکور بیشترین مقدار نمونه به دست می‌آید و می‌توان از این روش برای بیوپسی و یا برداشتن ضایعاتی که بیش از حد عمقی یا نزدیک ساختمان‌های حیاتی هستند (در نتیجه برای برداشتن با جراحی ویدئویی مناسب نیستند) استفاده نمود. انتخاب یکی از دو روش جراحی ویدئویی و توراوتومی را باید برحسب مورد انجام داد.

روش‌ها تحت بیهوشی عمومی و توسط جراح دوره دیده انجام می‌شوند. در روش مدیاستینوسکوپي فوق جناغی، یک مدیاستینوسکوپ سخت از حفره فوق جناغی وارد می‌شود و به داخل مدیاستن می‌رود و در قدام تراشه طی مسیر می‌کند. نمونه‌های بافتی را می‌توان به وسیله فورسپس بیوپسی و از طریق اسکوپ بدست آورد و بدین طریق می‌توان از توده‌ها یا غددی که در طرفین نای یا در قدام نای قرار دارند (سطوح 2L, 2R, 4L, 4R 3) نمونه‌برداری کرد. غدد لنفاوی ائورتی - ریوی (سطح ۵ و ۶) با این روش قابل دسترسی نیستند، لذا برای نمونه‌برداری از این غدد معمولاً از روش مدیاستینوستومی جنب جناغی (روش Chamberlain) استفاده می‌شود. در این روش یک برش در سمت چپ یا راست کناره جناغ می‌دهند و آن را به سمت پایین شکاف می‌دهند تا به توده یا غده‌ای که نیاز به بیوپسی دارد، برسند. به عنوان جایگزین جراحی، برونکوسکوپ جهت TBNA به کار می‌رود تا نمونه‌هایی از مدیاستن به دست آید. در ترکیب آن با EBUS، امکان ارزیابی سطوحی افزون بر آن چه در مدیاستینوسکوپي دیده می‌شود یعنی عقده‌های لنفاوی ناف ریه (سطح ۱۰ و ۱۱) وجود دارد. EUS-FNA روش دوم در کامل کردن مرحله‌بندی سرطان ریه به دنبال EBUS-FNA است. EUS-FNA توسط ورود به مری انجام می‌شود و جهت ارزیابی عقده‌های لنفاوی در سطح خلفی مدیاستن (۷ و ۸ و ۹) صورت می‌گیرد. به علت آن که اولتراسوند نمی‌تواند از فضای حاوی هوا عبور کند، ناحیه قدام به نای نمی‌تواند به طور کامل ارزیابی گردد و به آن "نقطه کور" EUS-FNA^۱ می‌گویند. EBUS-FNA عقده‌های لنفاوی قدامی را بررسی کرده و EUS-FNA را تکمیل می‌نماید. ترکیب EUS-FNA با EBUS-FNA به عنوان روشی جایگزین برای جراحی در مرحله‌بندی بدخیمی‌های مدیاستن و تورااکس به کار می‌رود.

جراحی قفسه سینه به کمک ویدئو (VATS)

جراحی قفسه سینه به کمک ویدئو شیوه استاندارد برای تشخیص و درمان بیماری‌های جنبی و پارانشیمی ریوی استفاده می‌شود. روش مذکور تحت تهویه یک ریه توسط انتوبه کردن داخل برونش با دو لومن انجام می‌گیرد و شامل عبور دادن یک برونکوسکوپ سخت با یک عدسی در انتهای

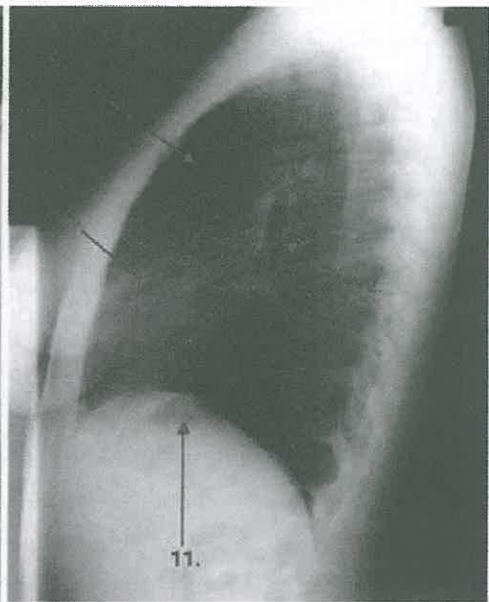
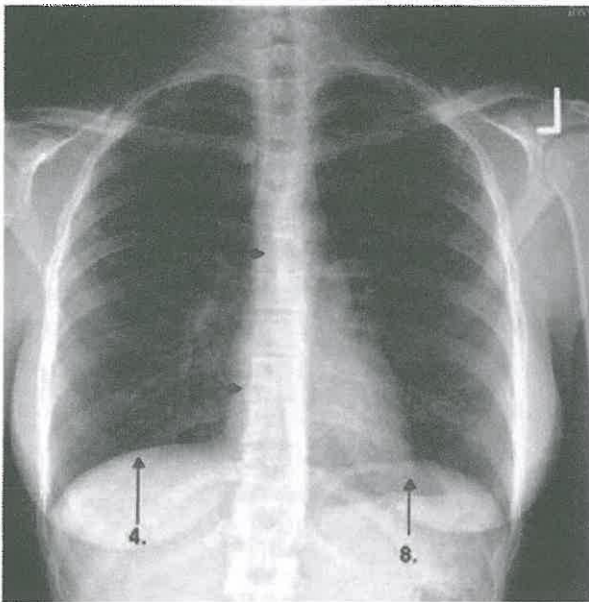
اطلس تصویربرداری قفسه سینه ۳۰۸e

Patricia A.Kritek,

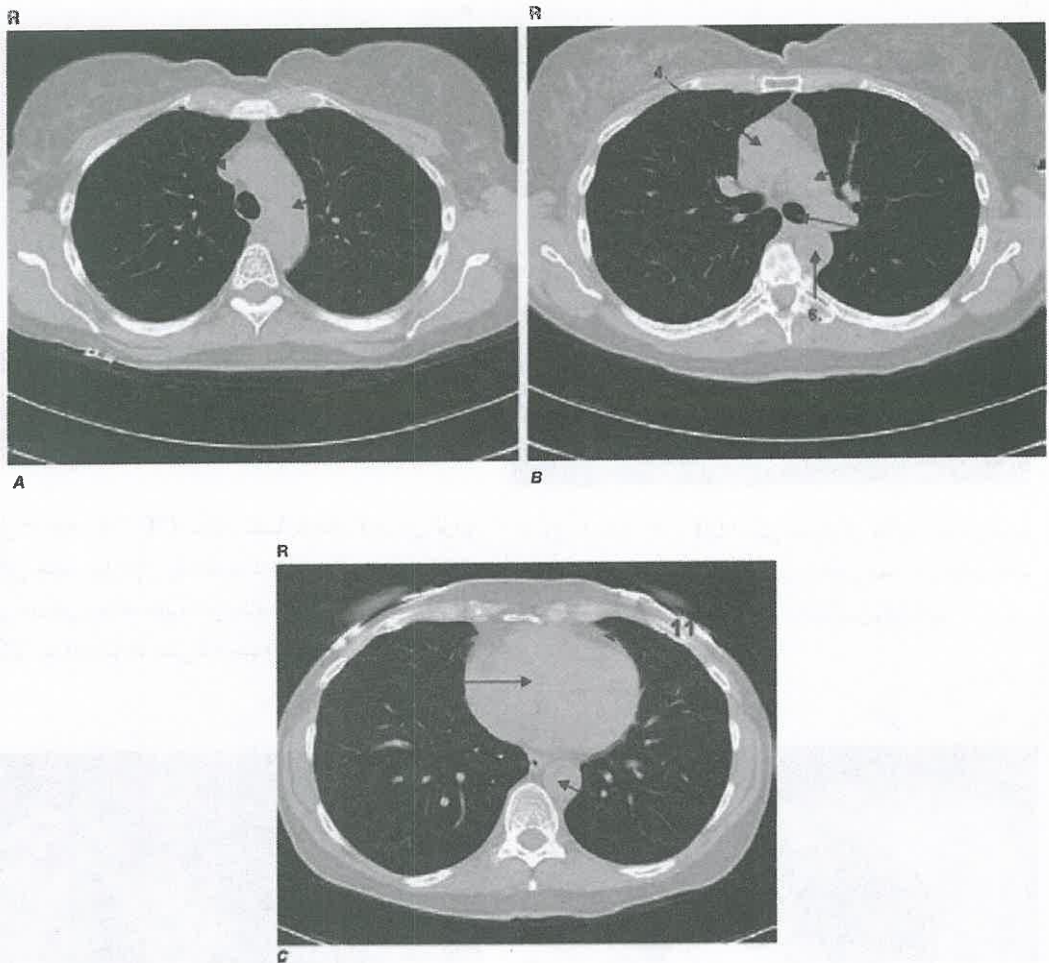
John. J.Reilly, Jr.

این اطلس تصویربرداری قفسه سینه مجموعه‌ای زیبا از رادیوگرافی‌ها و تصاویر CT از قفسه صدری است. مطالعه این فیلم‌ها به معنای شرح یافته‌های مهم و خاص است. متن مرتبط با آن به منظور ارزیابی وسیع تصاویر نیست.

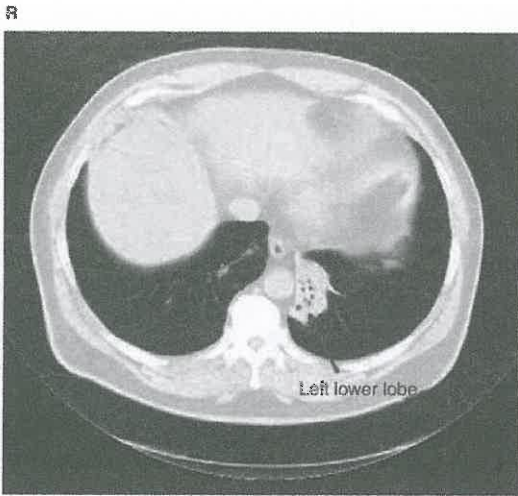
نمونه‌هایی از تصویربرداری طبیعی



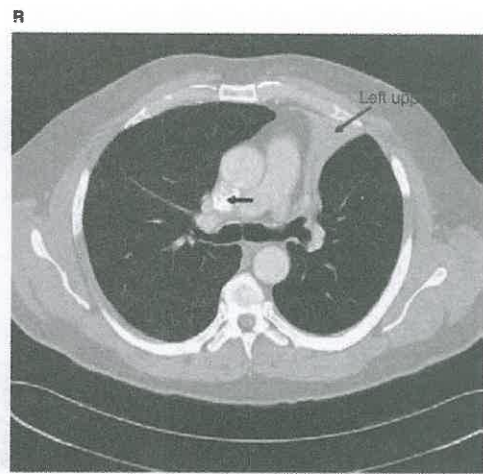
شکل ۳۰۸e-۱ رادیوگرافی طبیعی قفسه سینه. مروری بر آناتومی. ۱. نای، ۲. کارنیا، ۳. دهلیز راست، ۴. همی‌دیافراگم راست، ۵. برآمدگی آئورت، ۶. ناف ریه چپ، ۷. بطن چپ، ۸. همی‌دیافراگم چپ (با حباب معده)، ۹. فضای شفاف پشت استرنوم، ۱۰. بطن راست، ۱۱. همی‌دیافراگم چپ (با حباب معده)، ۱۲. برونش لوب فوقانی چپ.



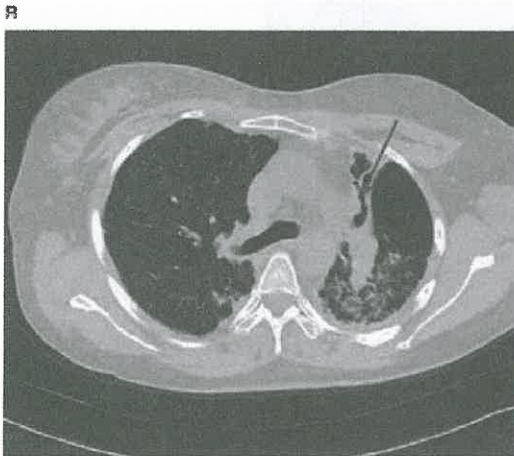
شکل ۲-۳۰۸ توموگرام طبیعی قفسه سینه. به آناتومی دقت کنید. ۱. ورید اجوف فوقانی، ۲. نای، ۳. قوس آئورت، ۴. آئورت صعودی، ۵. برونش اصلی راست، ۶. آئورت نزولی، ۷. برونش اصلی چپ، ۸. شریان اصلی ریوی، ۹. قلب، ۱۰. مری، ۱۱. پریکارد، ۱۲. آئورت نزولی.



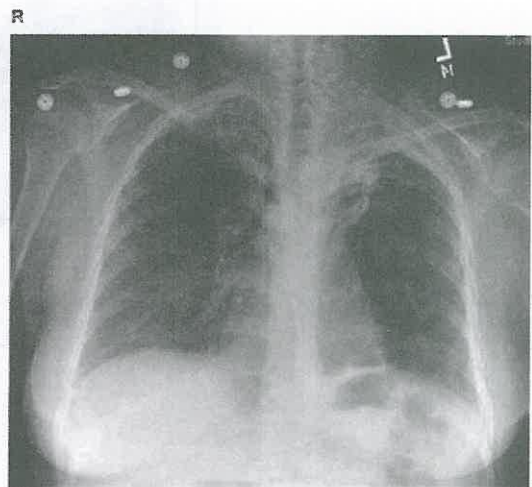
شکل ۴-۳۰۸e CT اسکن نمایانگر کلاپس مزمن لوب تحتانی چپ. به کاهش حجم ریوی مشخص همراه با پرهایایی اندک دقت شود. یک تمایل به چپ مخفی در مدیاستن وجود دارد.



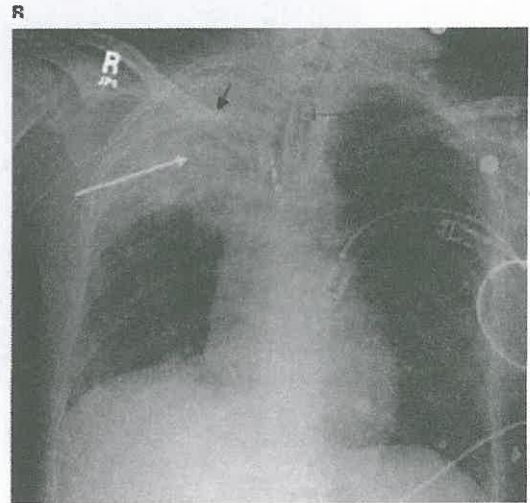
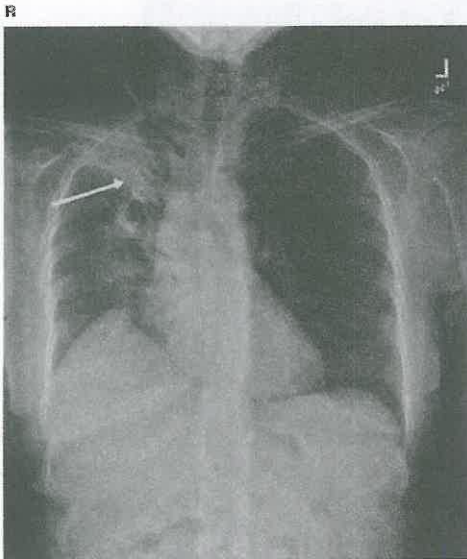
شکل ۳-۳۰۸e CT اسکن نشان دهنده کلاپس لوب فوقانی چپ. بیمار دارای یک ضایعه داخل برونشی است (که در CT اسکن دیده نمی شود) که منجر به این یافته شده است. ورید اجوف فوقانی (پیکان سیاه) به صورت نسبی با حاجب داخل وریدی، کدر شده است.



شکل ۶-۳۰۸e اسکار قله ریه، برونشکتازی کششی (پیکان قرمز)، و حجم کاهش یافته ریه به موازات عفونت قبلی توبرکولوز. یافته ها در ریه چپ مشخص تر است.



شکل ۵-۳۰۸e اسکار لوب فوقانی چپ به همراه کشیدگی ناف ریه. همراه با اسکار کمتر مشخص در لوب فوقانی راست. این یافته ها به موازات عفونت قبلی توبرکولوز در مهاجری از اکوادور است.

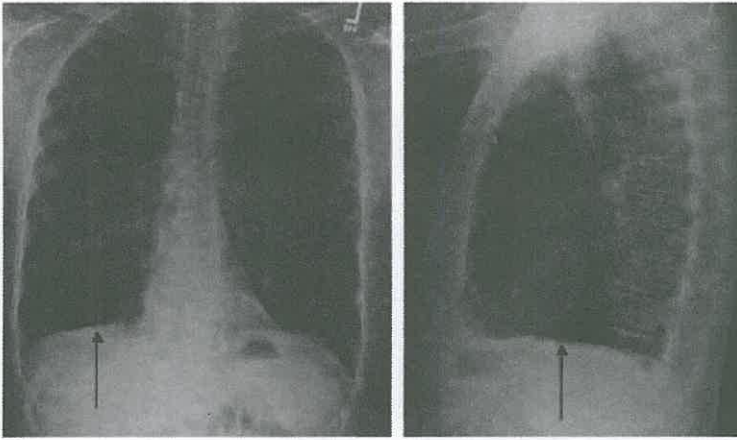


شکل ۳۰۸e-۸ کدورت لوپ فوقانی راست. به کاهش حجم ریه که با بالا رفتن همی‌دایفراگم راست، بالا رفتن شیار کوچک (minor fissure) (پیکان زرد) و انحراف نای به سمت راست (پیکان آبی) مشخص شده است، توجه کنید.

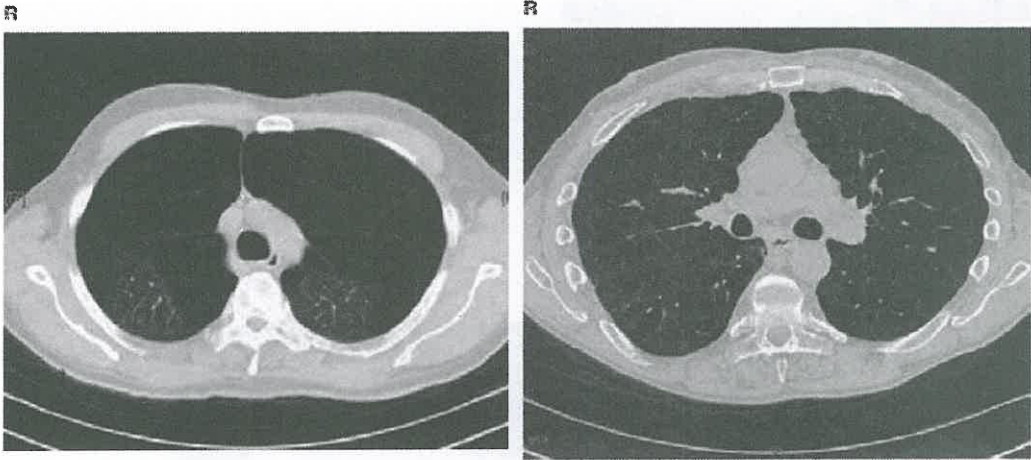
شکل ۳۰۸e-۷ رادیوگرافی قفسه سینه نشان دهنده کلاپس لوپ فوقانی راست (پیکان زرد). به کاهش حجم ریه که با بالا رفتن همی‌دایفراگم راست و تمایل مدیاستن به چپ مشخص می‌شود، توجه کنید. موارد دیگری که در عکس مشخص است لوله داخل نایی (پیکان قرمز) و یک کاتتر ورید مرکزی (پیکان سیاه) است.



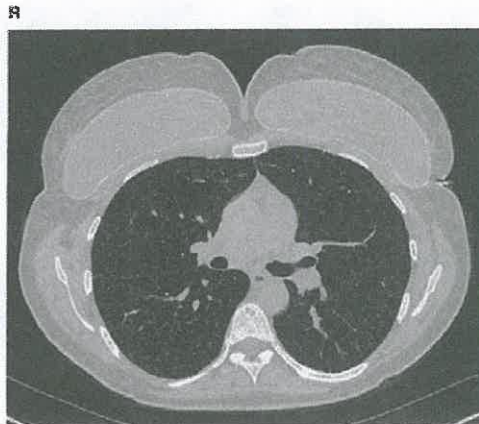
شکل ۳۰۸e-۹ CT اسکن همان کدورت لوپ فوقانی راست. به برونکوگرام هوا (air bronchogram) و نواحی تراکم (consolidation) توجه شود.



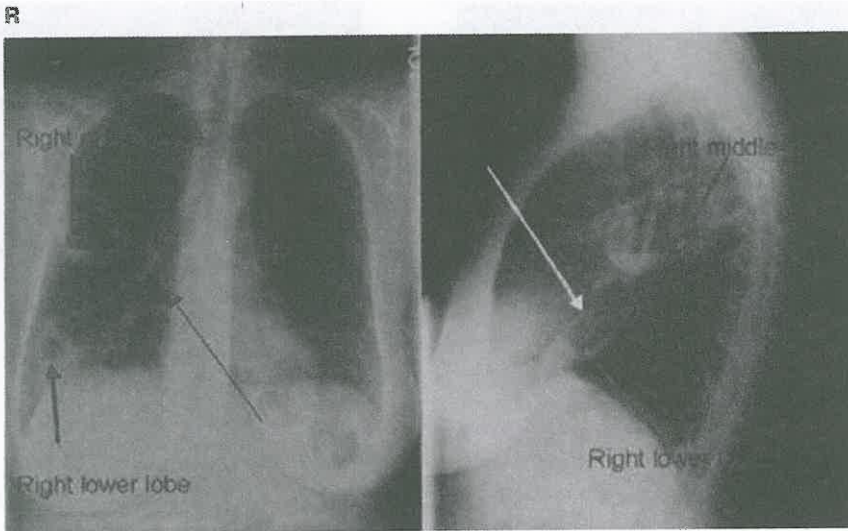
شکل ۱۰-۳۰۸e آمفیزم. همراه با افزایش رقت (lucency)، دیافراگم صاف شده (پیکان‌های سیاه)، افزایش قطر قدامی خلفی (AP)، و فضای شفاف خلف استرنوم افزایش یافته (پیکان قرمز).



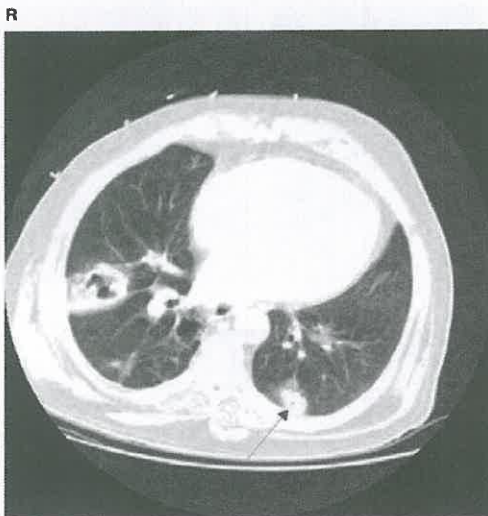
شکل ۱۱-۳۰۸e CT اسکن آمفیزم وسیع دوطرفه. **شکل ۱۲-۳۰۸e** CT اسکن آمفیزم بولوز.



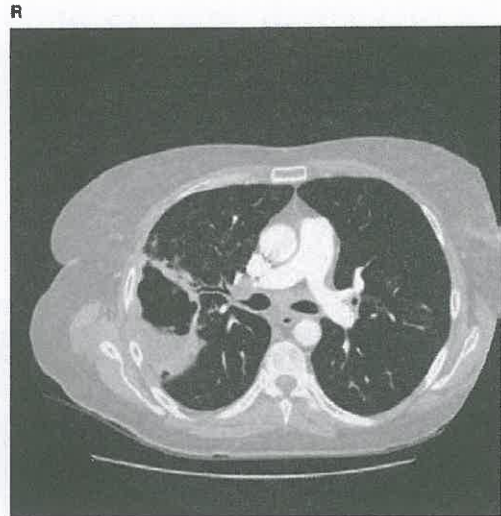
شکل ۱۳-۳۰۸e لنفانژیولیوماتوز. به کیست‌های بارانشیمی متعدد با دیواره نازک توجه شود.



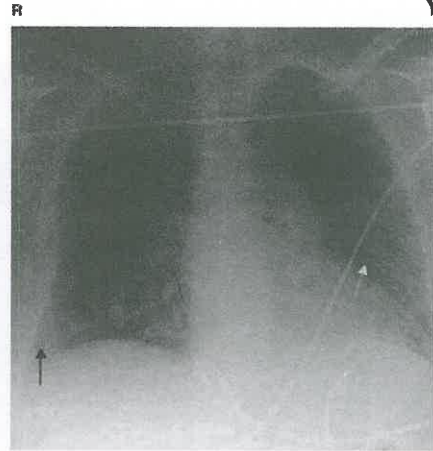
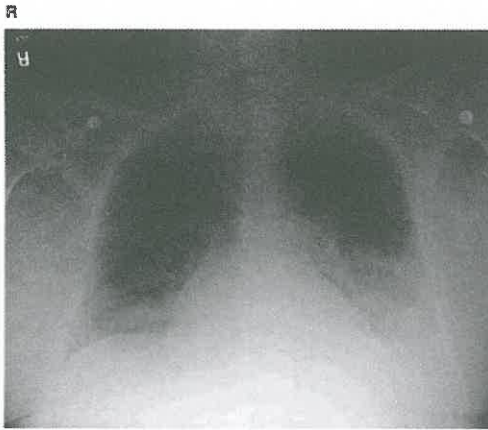
شکل ۳۰۸e-۱۴ دو حفره در جهات خلفی - قدامی (PA) و جانبی رادیوگرافی قفسه سینه. حفرات و سطوح مایع - هوا با پیکان‌های قرمز مشخص شده است. حفره کوچک‌تر در لوب تحتانی راست (که در زیر شیار بزرگ قرار گرفته با پیکان زرد مشخص شده است) و حفره بزرگ‌تر در لوب میانی راست واقع شده است که بین شیارهای کوچک (پیکان قرمز) و بزرگ قرار گرفته است. یک کدورت مرتبط در اطراف حفره لوب تحتانی راست وجود دارد.



شکل ۳۰۸e-۱۶ ضایعات حفره‌ای با دیواره ضخیم در ریه. توده موجود در ریه راست دارای دیواره‌های ضخیم و حفره‌ای شدن پیشرفته است در حالی که ندول کوچکتر در سمت چپ تغییرات حفره‌ای زود هنگام دارد (پیکان). در این بیمار عفونت نوکاردیا تشخیص داده شده است.

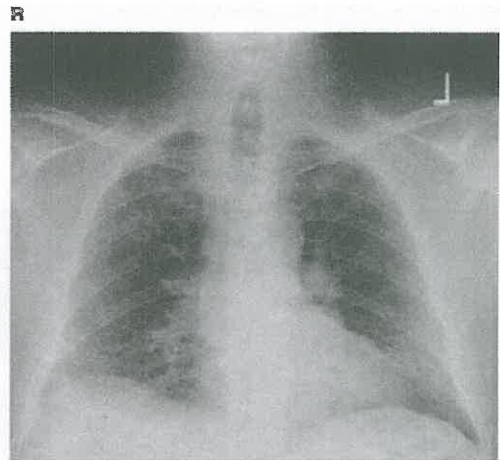


شکل ۳۰۸e-۱۵ CT اسکن حفره پارانشیمی.

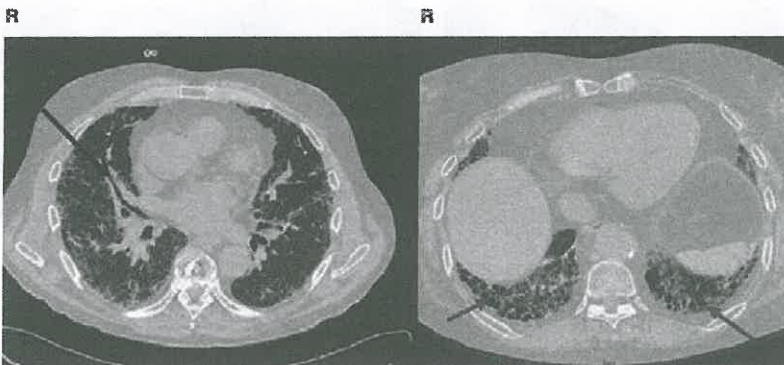


شکل ۱۷-۳۰۸e نارسایی احتقانی خفیف قلبی (mild).
به خطوط کرلی B (پیکان سیاه) و ضخیم‌شدگی دور عروقی
(perivascular cuffing) (پیکان زرد) و همچنین احتقان عروقی
ریوی (پیکان قرمز) توجه شود.

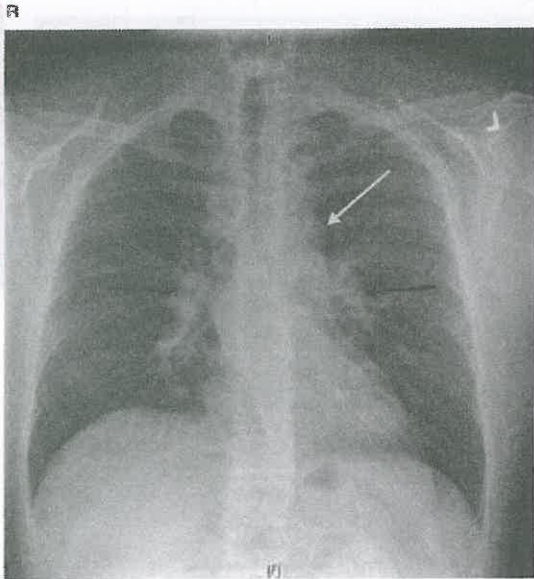
شکل ۱۸-۳۰۸e ادم ریوی. به ساختار عروقی نامشخص،
کدورت‌ها جنب ناف ریه، و کدورت‌های شبکه‌ای محیطی بینابینی توجه
شود. هر چند در این عکس قدامی خلفی ارزیابی سائز قلبی دشوار است
ولی سایه (silhouette) قلب به نظر بزرگ می‌رسد.



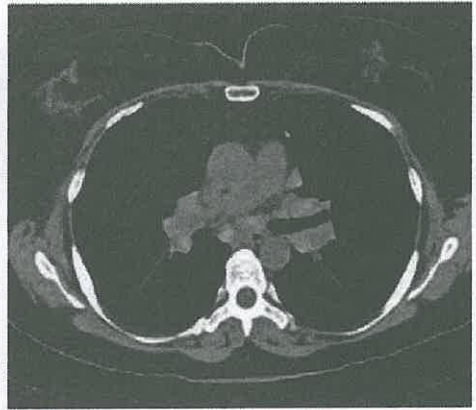
شکل ۱۹-۳۰۸e رادیوگرافی قفسه سینه نشان دهنده
کدورت‌های شبکه‌ای و ندولار دوطرفه است. همراه با
حجم‌های ریوی کم به موازات پنومونیت بینابینی معمول (VIP) در
پاتولوژی. در حالت بالینی UIP در تبادل با فیبروز ریوی ایدیوپاتیک
(IPF) به کار می‌رود.



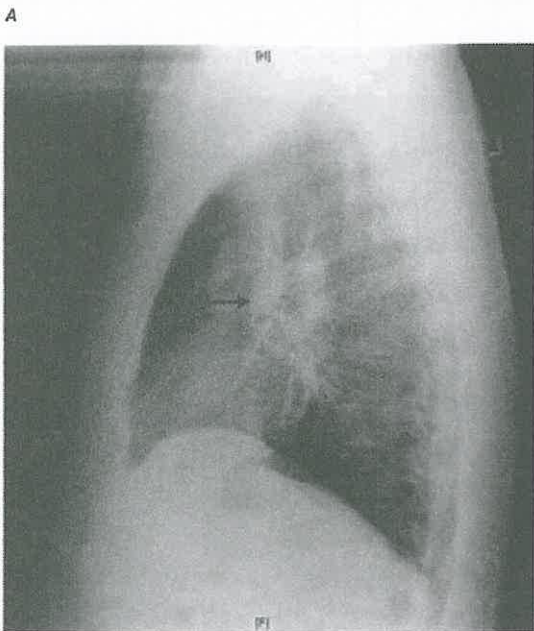
شکل ۲۰-۳۰۸e CT اسکن پنومونیت بینابینی معمول (UIP)، که به عنوان فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) هم شناخته
می‌شود. یافته‌های کلاسیک شامل برونشکتازی کششی (پیکان سیاه) و حالت لانه زنبوری (پیکان قرمز) است. به لانه زنبوری شدن
غالب در نواحی قاعده‌ای و تحت جنبی توجه کنید.



R



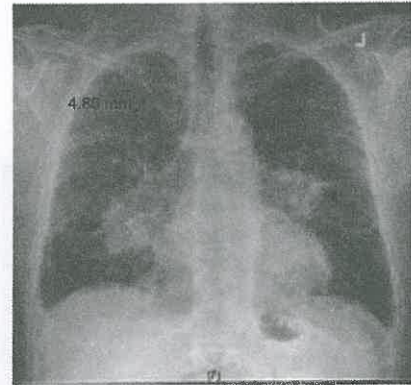
شکل ۲۲-۳۰۸e سارکوئید - CT اسکن مرحله I نشان دهنده لنفادنوپاتی مدیاستن و حجیم است (پیکان قرمز).



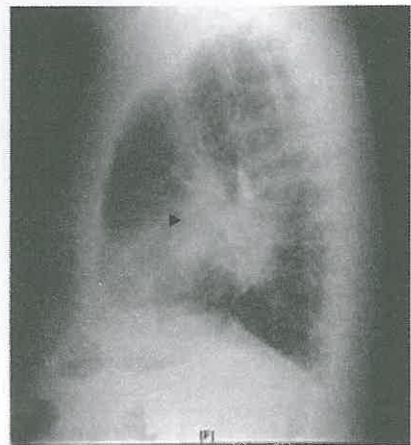
B

شکل ۲۱-۳۰۸e A. عکس قفسه سینه PA به لنفادنوپاتی جنب نای (paratracheal) (پیکان آبی)، پنجره آشوتی ریوی (پیکان زرد)، و ناف ریه (پیکان های ارغوانی) توجه شود. B. عکس جانبی - به لنفادنوپاتی ناف ریه (پیکان ارغوانی) توجه شود.

R

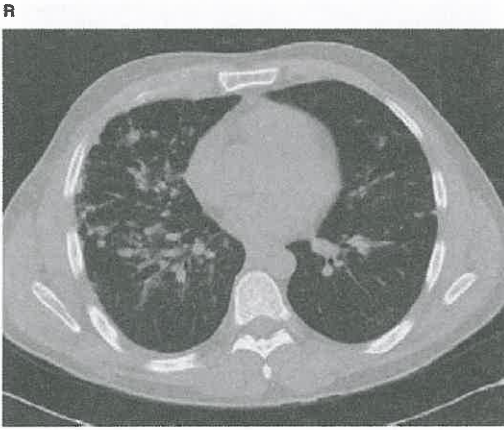


A

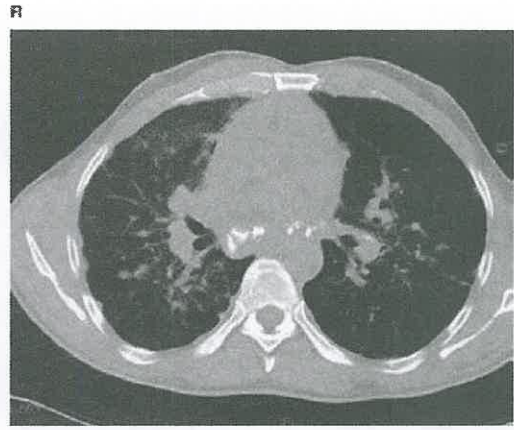


B

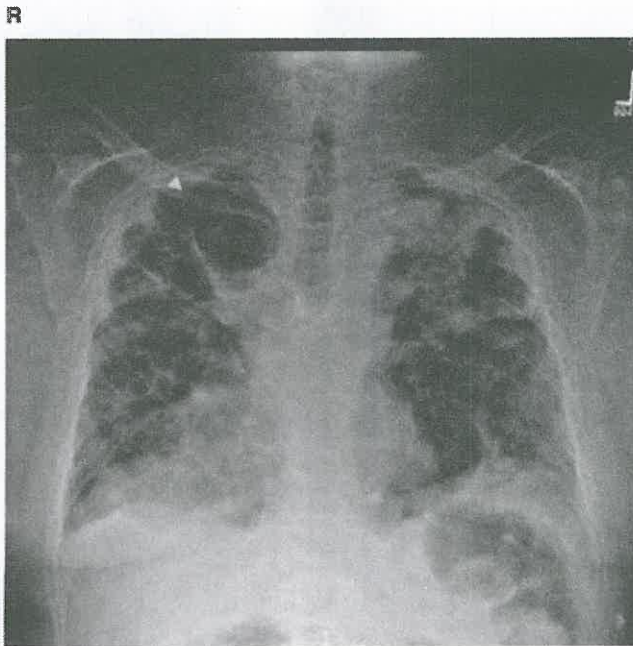
شکل ۲۳-۳۰۸e سارکوئید - رادیوگرافی قفسه سینه مرحله II. A. عکس PA با لنفادنوپاتی ناف ریه (پیکان های سیاه) و تغییرات پارانشیمی. B. عکس جانبی با آدنوپاتی ناف ریه



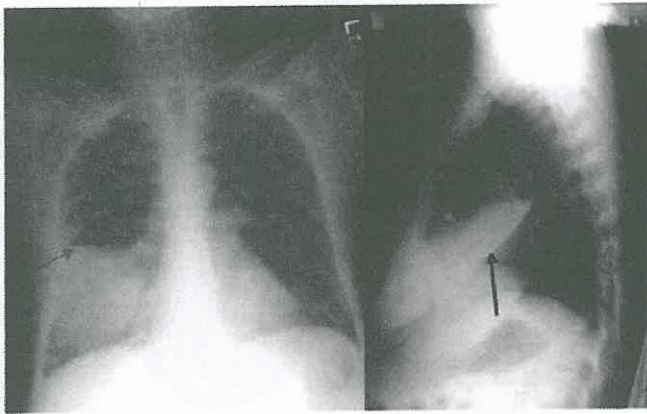
شکل ۲۵-۳۰۸e سارکوئید - CT اسکن مرحله II.
(کدورت‌های ندولار قرار گرفته در امتداد دسته‌جات برونشی عروقی).



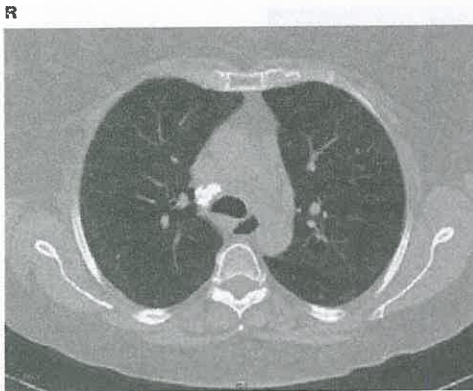
شکل ۲۴-۳۰۸e سارکوئید - CT اسکن مرحله II.
(لنفادنوپاتی کلسیفیه، ارتشاح پارانشیمی).



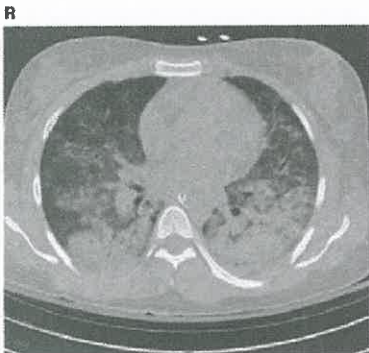
شکل ۲۶-۳۰۸e سارکوئید - مرحله IV. با بیماری فیبروزه ریوی و نواحی حفره‌ای (پیکان زرد).



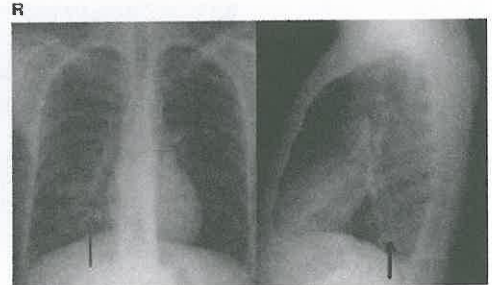
شکل ۲۷-۳۰۸e کدورت لوب میانی راست. نشان دهنده شیارهای بزرگ (پیکان سیاه) و کوچک (پیکان قرمز) و همچنین «نشانه silhouette» در حاشیه قلب راست. نشانه سیلوئت عبارت است از نبود مرز مشخص مابین ریه طبیعی و بافت نرم (از جمله قلب یا دیافراگم) است. این حالت زمانی رخ می‌دهد که پارانشیم ریوی فاقد هوا باشد، لذا تمایز موجود بین هوا و بافت نرم از بین می‌رود.



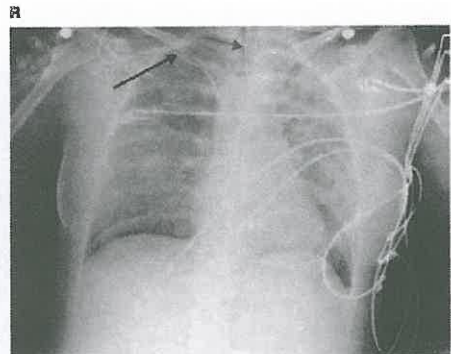
شکل ۲۹-۳۰۸e CT اسکن کدورت‌های نمایی «شیشه مات» وسیع دوطرفه. این یافته با تراکم مایع در فضای آلئولی همراه است.



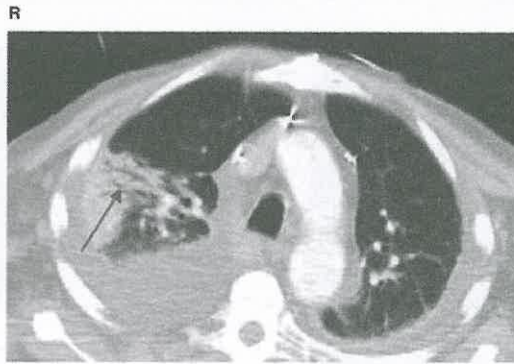
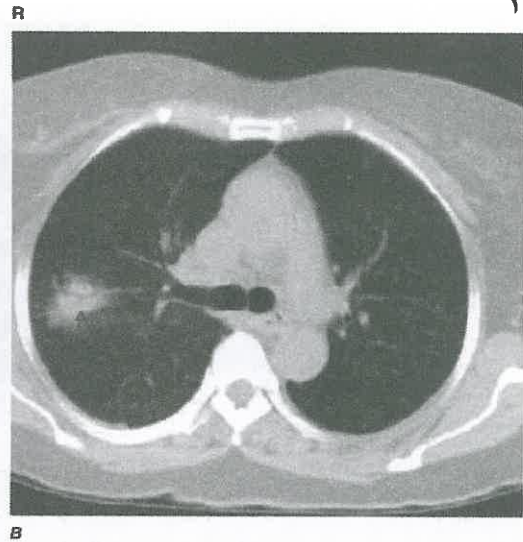
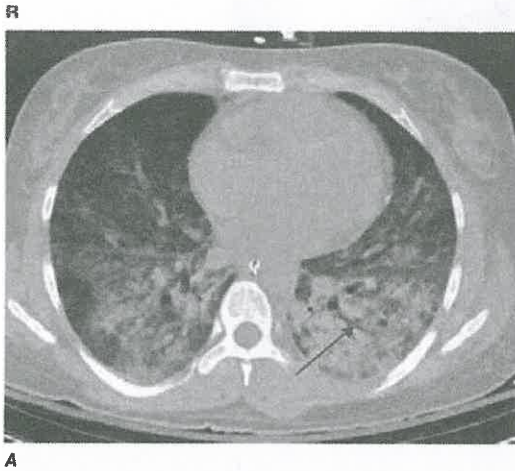
شکل ۳۱-۳۰۸e CT اسکن ARDS نشان دهنده کدورت‌های نمای «شیشه مات». همراه با نواحی متراکم در مناطق تحت تأثیر جاذبه (dependent) ریه.



شکل ۲۸-۳۰۸e پنومونی لوب تحتانی راست کدورت مخفی در عکس PA (پیکان قرمز)، در حالی که در عکس جانبی «نشانه ستون مهره» (پیکان سیاه) دیده می‌شود که در آن ستون مهره تحتانی شفاف‌تر به نظر نمی‌رسد.

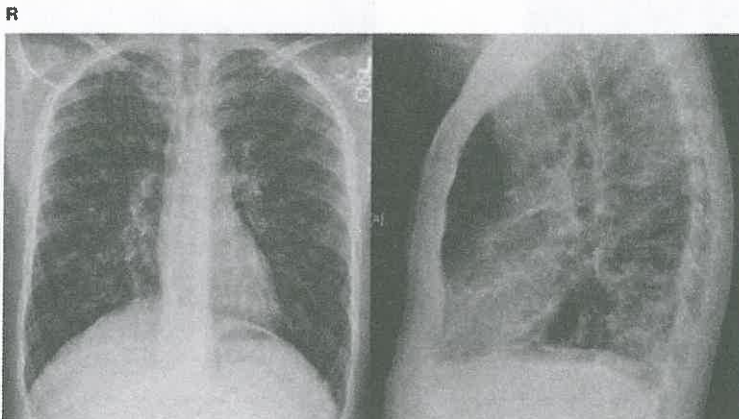


شکل ۳۰-۳۰۸e رادیوگرافی قفسه سینه نمایانگر کدورت‌های آلئولی دوطرفه وسیع. بدون افیوژن جنبی است همراه با سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS). توجه کنید که بیمار لوله داخل نایی (پیکان قرمز) و یک کاتتر ورید مرکزی (پیکان سیاه) دارد.

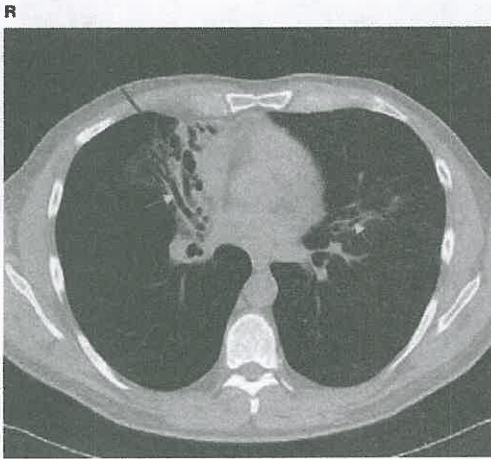


شکل ۳۲-۳۰۸e سه نمونه از برونکوگرام های هوا (پیکان های قرمز) در CT قفسه سینه.

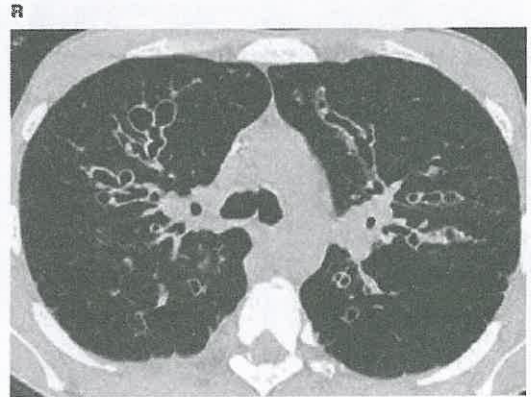
برونشکتازی و ناهنجاری های مجاری هوایی



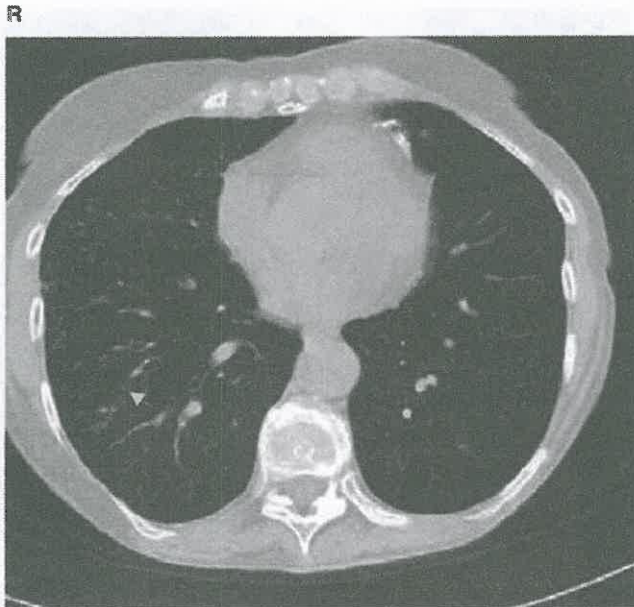
شکل ۳۳-۳۰۸e فیروز کیستیک همراه با برونشکتازی. بیماری قله ریه.



شکل ۳۵-۳۰۸e CT اسکن برونشکتازی موضعی لوب میانی راست و لینگولار (پیکان‌های زرد). به کلاپس تقریباً کامل لوب میانی راست توجه کنید.

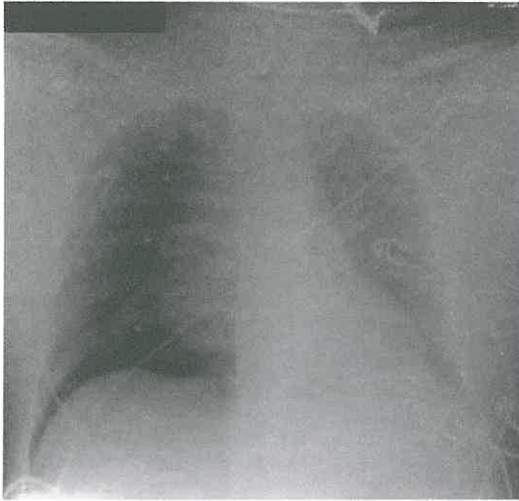


شکل ۳۴-۳۰۸e CT اسکن برونشکتازی وسیع کیستیک (پیکان‌های قرمز) در یک بیمار فیبروزکیستیک.



شکل ۳۶-۳۰۸e کدورت‌های «درخت در حال جوانه زدن (Tree in bud)» (پیکان‌های قرمز) و برونشکتازی (پیکان زرد). به موازات عفونت غیرتیبیک میکوباکتری «Tree in bud» به ندول‌های کوچک خوشه‌ای در اطراف شریان‌های مرکز لوبولی و شاخه‌ای شدن مرکز لوبولی مشخص افزایش یافته اشاره دارد. این یافته‌ها به موازات برونشیولیت وجود دارند.

R



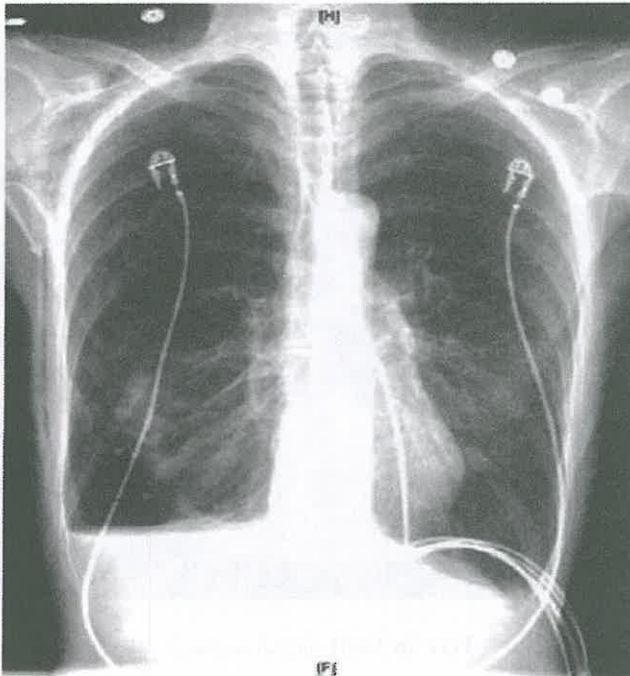
R



شکل ۳۷-۳۰۸e CT اسکن نشان دهنده تراکتومالاسمی (پیکان زرد). تراکتومالاسی کلاپس دینامیک نای است (بیشتر در حین بازدم مشخص می شود) که به دلیل از دست رفتن حمایت غضروفی ایجاد می شود.

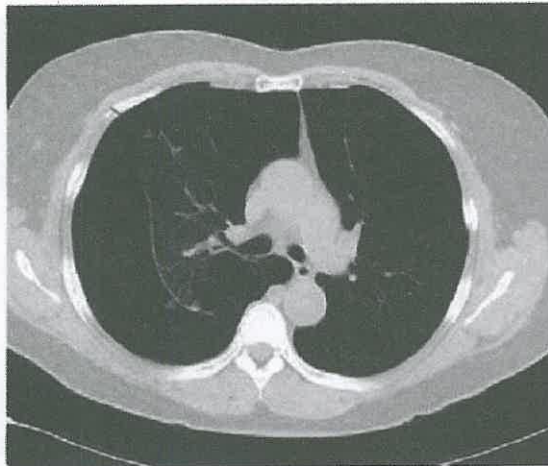
شکل ۳۸-۳۰۸e پنوموتوراکس راست بزرگ همراه با کلاپس تقریباً کامل ریه راست. بازتاب جنبی با پیکان های قرمز مشخص شده است.

R



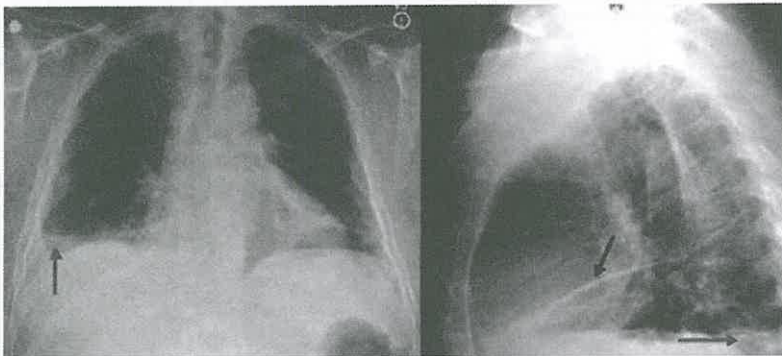
شکل ۳۹-۳۰۸e پنوموتوراکس قاعده ای با بازتاب جنبی قابل مشاهده (پیکان های قرمز). همچنین توجه داشته باشید که بیمار آمفیزم زیر پوستی دارد.

R



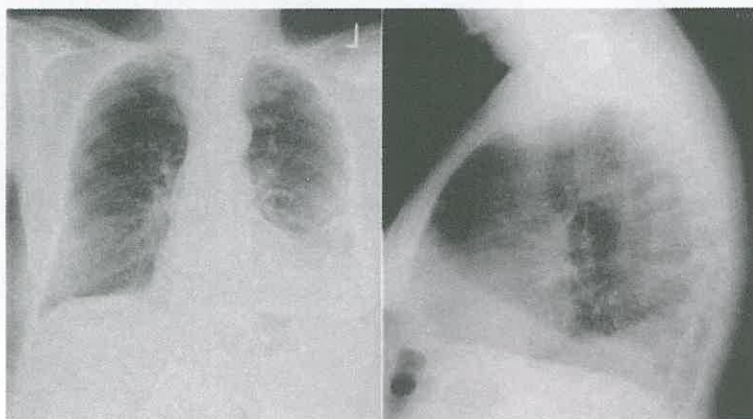
شکل ۴۰-۳۰۸e CT اسکن پنوموتوراکس سمت راست بزرگ. به کلاپس قابل توجه ریه راست با چسبندگی به دیواره قدامی قفسه سینه توجه شود. بازتاب جنبی با پیکان‌های قرمز مشخص شده است. بیمار یک آمفیژم شدید زمینه‌ای دارد.

R

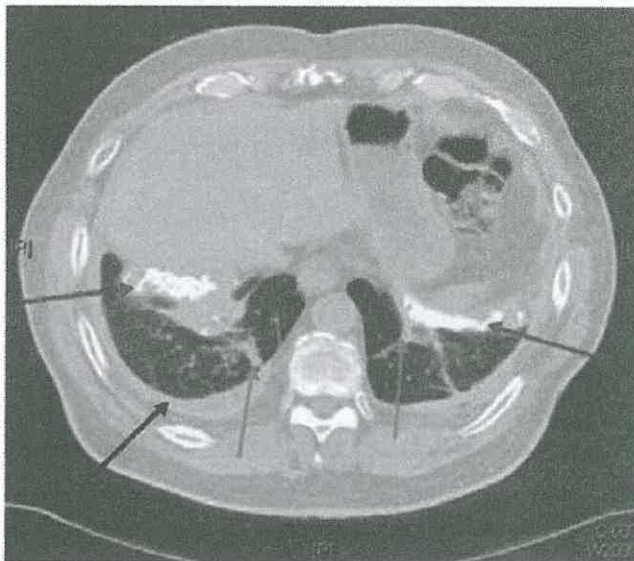


شکل ۴۱-۳۰۸e افیوژن جنبی سمت راست کوچک (پیکان‌های قرمز زوایای پر (blunt) کوستوفرنیک راست را نشان می‌دهد) همراه با ضخیم‌شدگی جنبی ناشی از آن. به مایع موجود در شیار بزرگ (پیکان سیاه) که در عکس جانبی قابل مشاهده است و هلال افیوژن جنبی راست توجه شود.

R



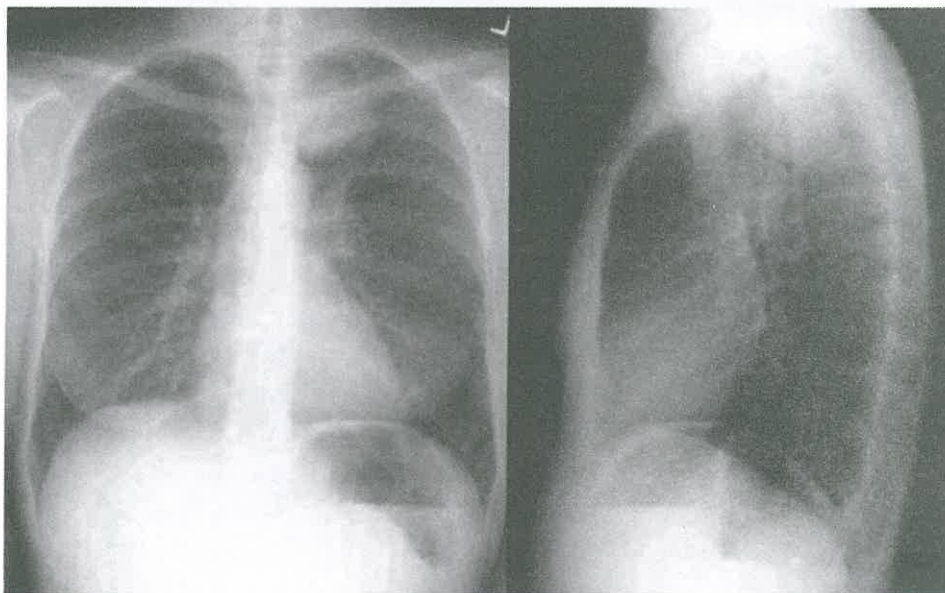
شکل ۴۲-۳۰۸e افیوژن جنبی چپ با هلال مشخص در هر دو رادیوگرافی PA و جانبی قفسه سینه دیده می‌شود.



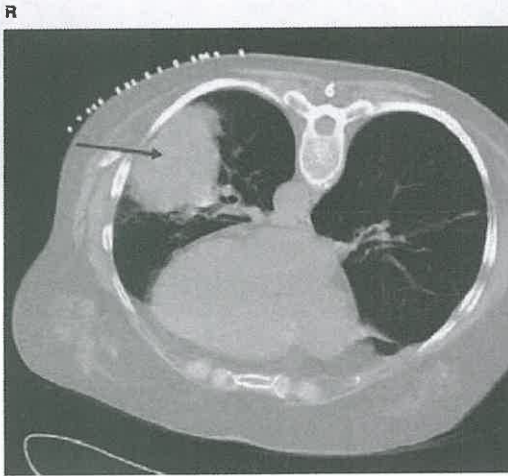
شکل ۳۰۸e-۴۳ آریستوز. به پلاک‌های جنبی کلیسیفیه (پیکان‌های قرمز)، ضخیم‌شدگی جنبی (پیکان سیاه) و آتلکتازی تحت جنبی (پیکان‌های سبز) توجه شود.

ندول‌ها و توده‌ها

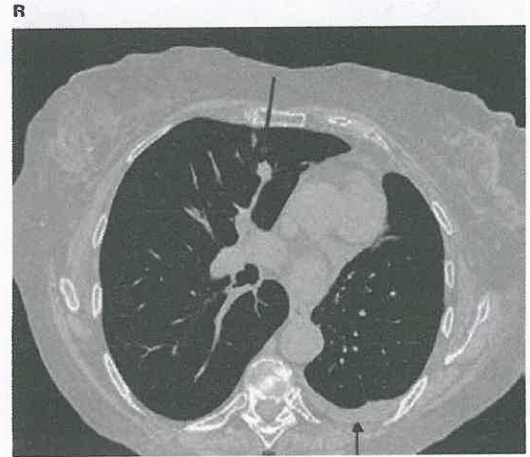
R



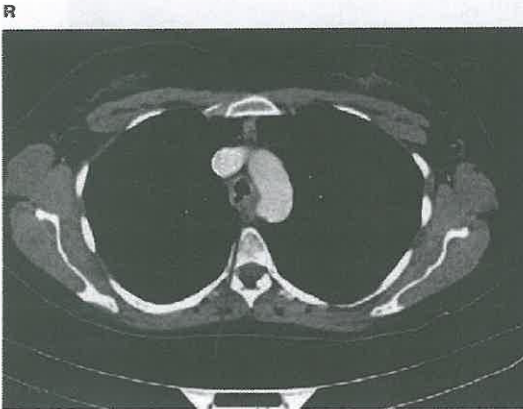
شکل ۳۰۸e-۴۴ توده لوب فوقانی چپ که با بیوپسی مشخص شده که کارسینوم سلول سنگفرشی است.



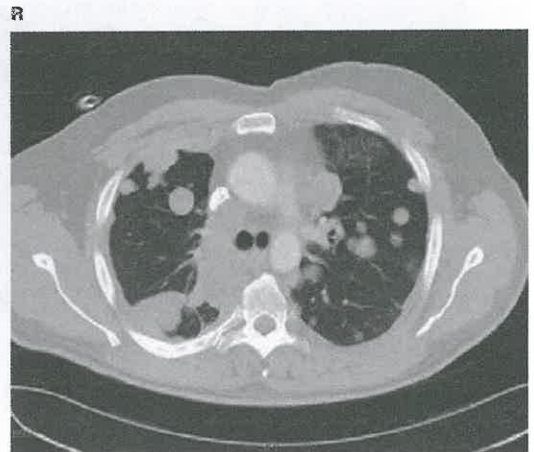
شکل ۳۰۸e-۴۷ توده لوب تحتانی چپ ریه (پیکان قرمز) که مماس با پرده جنب قرار گرفته است. بیوپسی نشان‌دهنده کانسر سلول کوچک ریه است.



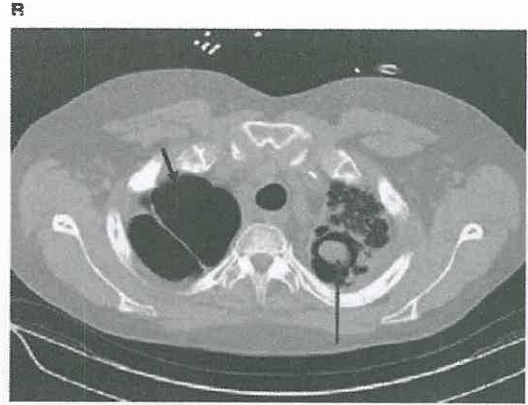
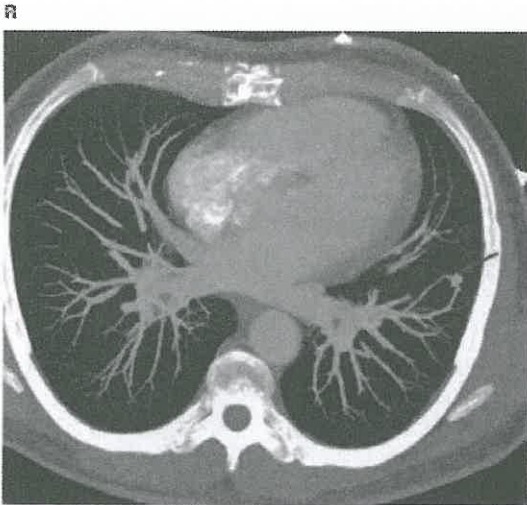
شکل ۳۰۸e-۴۵ ندول منفرد ریوی در سمت راست (پیکان قرمز) با یک الگوی خاردار که احتمال وجود کانسر ریه را مطرح می‌کند. توجه داشته باشید که بیمار لوپکتومی خلفی فوقانی چپ شده است به همراه کاهش حجم ریوی و افیوژن (پیکان سیاه) ناشی از آن.



شکل ۳۰۸e-۴۸ CT اسکن توده بافت نرم در برگیرنده نای (پیکان قرمز) و مهاجم به مجرای نای. بیوپسی کارسینوم آدنوئید کیستیک (سیلیندروما) را نشان داده است.

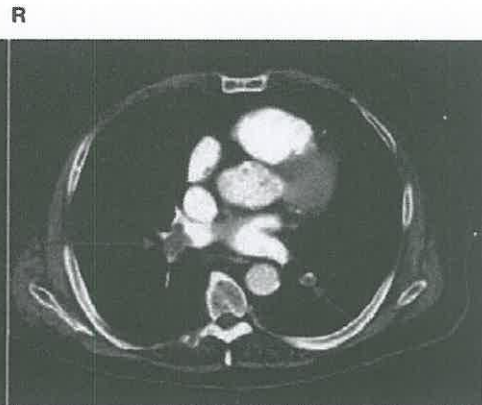
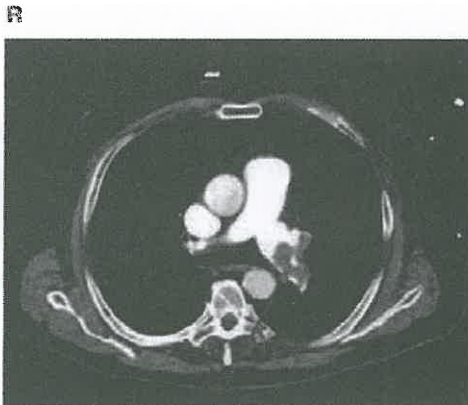


شکل ۳۰۸e-۴۶ سارکوم متاستاتیک. به ندول‌های متعدد با محدوده مشخص در اندازه‌های مختلف توجه کنید.

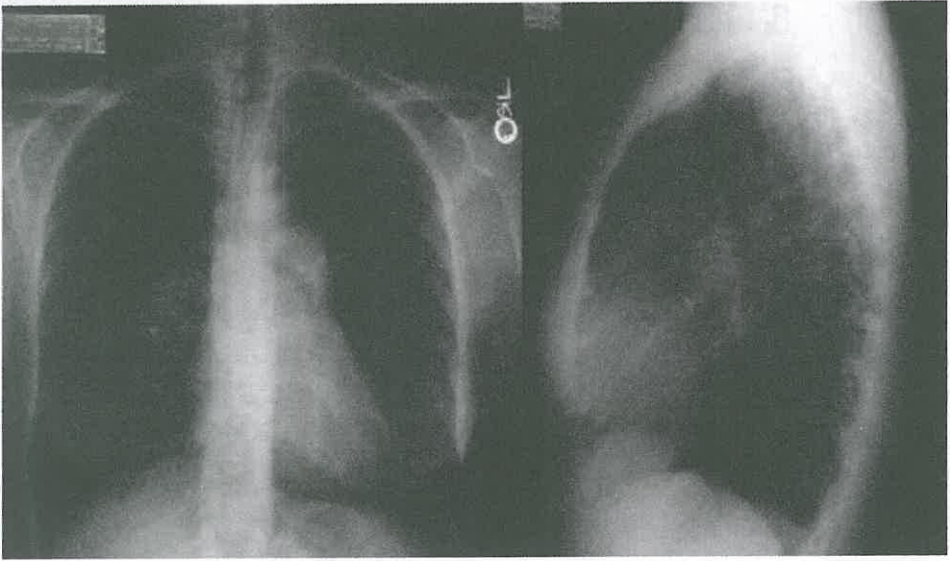


شکل ۳۰۸e-۴۹ میستوما (mycetoma). توپ قارچی (پیکان قرمز) در حال رشد در حفره موجود در سمت چپ. لوب فوقانی راست یک بول بزرگ (پیکان سیاه) دارد.

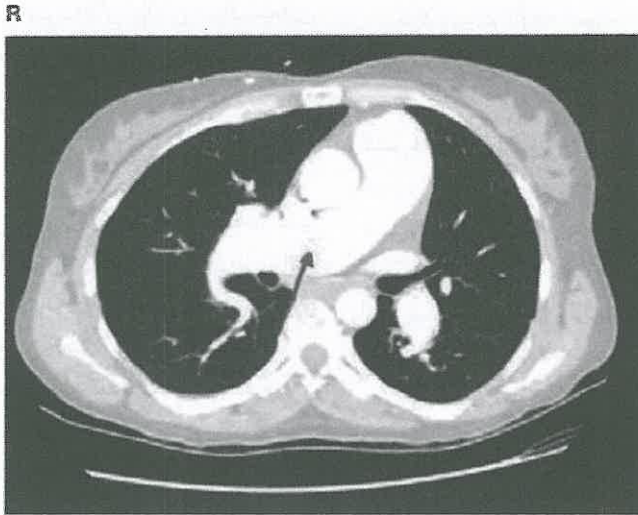
شکل ۳۰۸e-۵۱ آمبولی ریوی بزرگ دوطرفه (نقص پرشدگی داخل عروقی در اسکن با ماده حاجب توسط پیکان‌های قرمز مشخص شده است).



شکل ۳۰۸e-۵۰ بدشکلی شریانی وریدی ریه (AVM) که در CT آنژیوگرام با فرمت مجدد نشان داده شده است (پیکان قرمز).



شکل ۳۰۸e-۵۲ رادیوگرافی قفسه سینه یک بیمار مبتلا به هیپر تانسین شدید ریوی. به شریان‌های بزرگ شده ریوی (بیکان‌های قرمز) که در عکس‌های PA و جانبی دیده می‌شود توجه کنید.



شکل ۳۰۸e-۵۳ CT اسکن همان بیمار شکل ۳۰۸e-۵۲. به شریان‌های ریوی که به‌صورت قابل توجهی بزرگ شده توجه شود (بیکان قرمز).

بیماری‌های دستگاه تنفسی

قسمت دوم

آسم ۳۰۹

Peter J. Barnes

آسم می‌تواند در هر سنی ظاهر یابد اما اوج تظاهر این بیماری، ۳ سالگی است. در دوران کودکی، شیوع آسم در پسران ۲ برابر دختران است، اما در دوران بزرگسالی شیوع آسم در هر دو جنس یکسان است.

مطالعات درازمدتی که در آنها کودکان مبتلا به آسم تا ۴۰ سالگی پیگیری شده‌اند نشان می‌دهند که بسیاری از این کودکان در طی دوران بلوغ بدون علامت می‌شوند اما آسم در برخی از این افراد مجدداً در دوران بزرگسالی عود می‌کند، به ویژه کودکان مبتلا به آسم شدید و پایدار. بزرگسالان مبتلا به آسم، از جمله آن دسته از بزرگسالانی که در دوران بزرگسالی دچار آسم شده‌اند، به ندرت به صورت دائمی بدون علامت می‌شوند. با گذشت زمان، شدت آسم در هر بیمار تغییر قابل توجهی نمی‌کند؛ آسم خفیف به ندرت به آسم شدیدتر تبدیل می‌شود، در حالی که، افراد مبتلا به آسم شدید معمولاً از همان ابتدا دچار آسم شدید بوده‌اند.

مرگومیر در نتیجه آسم امر شایعی نیست و در طی دهه گذشته در بسیاری از کشورهای ثروتمند کاهش یافته است. در طی دهه ۶۰ میلادی، مرگومیر ناشی از آسم در برخی کشورها به علت افزایش مصرف آگونیست‌های کوتاه‌اثر β_2 آدرنرژیک (که به عنوان درمان نجات‌بخش استفاده می‌شدند) افزایش یافت، اما در حال حاضر شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارند که نشان می‌دهند استفاده گسترده‌تر از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) در بیماران مبتلا به آسم پایدار توانسته مرگومیر این بیماران را در طی سال‌های اخیر کاهش دهد. عوامل خطر ساز عمده مرگومیر ناشی از آسم عبارت‌اند از: ناتوانی در کنترل بیماری علی‌رغم استفاده مکرر از اسپری‌های گشادکننده برونش، عدم استفاده از کورتیکواستروئیدها در درمان این بیماران، و سابقه بستری بیمارستانی به علت آسم تقریباً گشوده.

اجماع در تعریف آسم دشوار است، اما بر توصیف سندرم بالینی و پاتولوژی این بیماری اجماع خوبی وجود دارد. تا زمانی که مکانیسم‌های اتیولوژیک این بیماری بهتر شناخته نشده باشند، تعریف دقیق این بیماری مشکل است.

مشخصه سندرم آسم، انسداد بسیار متغیر مجاری هوایی است که به صورت خودبه‌خود و یا با درمان برطرف می‌گردد. نوع خاصی از التهاب که در مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم وجود دارد باعث حساسیت بیشتر این افراد نسبت به افراد سالم به طیف وسیعی از مواد محرک می‌شود که نتیجه آن تنگی شدید و کاهش قطر مجاری هوایی و علائمی نظیر خس‌خس سینه و تنگی نفس است. تنگی مجاری هوایی معمولاً برگشت‌پذیر است، اما در برخی بیماران مبتلا به آسم مزمن مقداری از این انسداد برگشت‌ناپذیر است. افزایش شیوع آسم در سرتاسر دنیا، فشار سنگینی که این بیماری بر بیمار تحمیل می‌کند، و هزینه‌های بالای مراقبت‌های بهداشتی آن باعث شده تحقیقات زیادی در مورد مکانیسم و درمان این بیماری صورت گیرد.

شیوع

آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در سرتاسر دنیا است به طوری که در حال حاضر حدود ۳۰۰ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند. در طی ۳۰ سال گذشته، شیوع آسم در کشورهای ثروتمند افزایش یافته است اما در حال حاضر به نظر می‌رسد به حد ثابتی رسیده باشد به طوری که حدود ۱۲-۱۰٪ بزرگسالان و ۱۵٪ کودکان این کشورها به این بیماری مبتلا هستند. در کشورهای در حال توسعه که زمانی شیوع آسم بسیار کمتر بود اکنون به نظر می‌رسد با افزایش شهرنشینی در حال افزایش است. در همین مدت، شیوع آتوپی و سایر بیماری‌های آلرژیک نیز افزایش یافته است که نشان می‌دهد دلایل افزایش شیوع آسم احتمالاً بیشتر سیستمیک هستند تا عوامل مربوط به خود ریه. اکثر بیماران مبتلا به آسم در کشورهای ثروتمند مبتلا به آتوپی هستند. این افراد به درماتوفاگوئید پترونیسینوس که یک مایت موجود در گردوغبار خانه است و نیز سایر آلرژن‌های محیطی نظیر ذرات حیوانات آلرژی دارند.

عوامل خطر و تشدیدکننده‌ها

آسم یک بیماری ناهمگون از تقابل بین عوامل ژنتیکی و محیطی است. عوامل خطر ساز متعددی مطرح شده‌اند (جدول ۱-۳۰۹). این‌ها باید از عوامل تشدیدکننده (عوامل محیطی که موجب تشدید آسم در یک بیماری آسمی با بیمار اثبات شده می‌شوند) متمایز شوند.

آتوپی یکی از عوامل خطر ساز عمده آسم است، و خطر ابتلا به آسم در افرادی که آتوپی ندارند بسیار کم است. بیماران مبتلا به آسم اغلب از سایر بیماری‌های آتوپیک به ویژه رینیت آلرژیک که در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به آسم یافت می‌شود، و نیز درماتیت آتوپیک (اگزما) رنج می‌برند. ۴۰-۵۰٪ جمعیت کشورهای ثروتمند مبتلا به آتوپی هستند، در حالی که تنها درصدی از بیماران آتوپیک دچار آسم می‌شوند. این مشاهده نشان می‌دهد که برخی عوامل محیطی یا ژنتیکی دیگر وجود دارند که افراد آتوپیک را مستعد آسم می‌کنند. آلرژن‌هایی که باعث ایجاد حساسیت می‌شوند معمولاً پروتئین‌هایی با فعالیت پروتاز هستند. شایع‌ترین آلرژن‌ها از مایت‌های موجود در گردوغبار، موی بدن گربه و سگ، سوسک، گرده علف‌ها و گیاهان، و چونندگان (در محیط‌های آزمایشگاهی) مشتق می‌شوند. آتوپی یک بیماری ژنتیکی است که در نتیجه تولید آنتی‌بادی اختصاصی IgE ایجاد می‌شود و بسیاری از این بیماران سابقه خانوادگی بیماری‌های آلرژیک را دارند.

ملاحظات ژنتیکی ارتباط ارثی آسم و درجه

بالای هم‌زمانی آسم در دوقلوهای یکسان نشان‌دهنده وجود یک استعداد ژنتیکی برای



ابتلا به این بیماری است؛ البته هنوز مشخص نشده است که آیا ژن‌های دخیل در ایجاد آسم مشابه ژن‌های دخیل در ایجاد آتوپی هستند یا جداگانه بوده و اثر آنها را تشدید می‌کند. در حال حاضر این احتمال وجود دارد که ژن‌های مختلفی در ایجاد آسم به‌طور اختصاصی دخالت دارند و شواهد زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند شدت آسم نیز به عوامل ژنتیکی بستگی دارد. غربالگری‌های ژنتیکی صورت گرفته از طریق آنالیز پیوستگی‌های ژنتیکی کلاسیک و پلی مورفیسم‌های نوکلئوتیدهای منفرد از ژن‌های مختلف

نشان می‌دهند که آسم یک بیماری پلی ژنیک است و هر ژن شناسایی شده در این ارتباط اثر کوچکی دارد که اغلب در جمعیت‌های مختلف تکرار نمی‌گردد. این مشاهدات نشان می‌دهند که تعاملی که بین بسیاری از ژن‌ها وجود دارد حائز اهمیت است و این تعامل در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. پایدارترین یافته وجود ارتباط آسم با پلی مورفیسم ژن‌های روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۵ شامل سلول‌های T کمکی (T_H2) ۲، اینترلوکین -۴، اینترلوکین -۵، اینترلوکین -۹، و اینترلوکین -۱۳ است که با آتوپی همراه هستند. شواهد زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند بین پلی مورفیسم ژن‌ها و عوامل محیطی تعامل پیچیده‌ای وجود دارد که باید با انجام مطالعات گسترده روشن گردد. ADAM-33 و DPP-10 ژن‌های جدیدی هستند که با آسم در ارتباط هستند و با دودمان‌سازی وضعیت شناسایی شده‌اند، اما در مورد عملکرد آنها در پاتوژنز آسم ابهام وجود دارد. پلی مورفیسم ژن‌ها در تعیین پاسخ به درمان آسم نیز حائز اهمیت هستند. برای مثال، واریانت Arg-Gly-16 در گیرنده β_2 آدرنرژیک با کاهش پاسخ به آگونیست‌های β_2 آدرنرژیک همراه است و نسخه‌های تکراری از توالی مسئول شناسایی Sp1 در ناحیه آغازگر -۵ لیپواکسیژناز در پاسخ به آنتی‌لکوترین‌ها تأثیر می‌گذارند. با این وجود این اثرات ناچیز است و هنوز کاربردی در درمان آسم ندارد.

احتمال دارد عوامل محیطی در اوایل زندگی تعیین می‌کنند که کدامیک از افراد مبتلا به آتوپی، ابتلا به آسم خواهند داشت. افزایش شیوع آسم در طی دهه‌های گذشته به ویژه در کشورهای در حال توسعه نشان‌دهنده اهمیت تعامل مکانیسم‌های محیطی با استعداد ژنتیکی است.

عفونت اگرچه عفونت‌های ویروسی (به ویژه رینوویروس) از محرک‌های شایع تشدید آسم هستند اما نقش این عفونت‌ها در اتیولوژی آسم مشخص نشده است. بین عفونت ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی در دوران شیرخوارگی و ابتلا به آسم تا حدودی ارتباط وجود دارد، اما چگونگی بیماری‌زایی این عفونت که یکی از عفونت‌های بسیار شایع کودکان است، مشخص نشده است. اخیراً دخالت باکتری‌های آتیپیک نظیر مایکوپلازما و کلامیدوفیل در ایجاد آسم شدید مطرح شده است، اما تاکنون شواهد ارتباط واقعی آنها با آسم قانع‌کننده

عوامل خطر ساز و عوامل تحریک کننده		جدول ۱-۳۰۹
آسم		
عوامل محیطی	عوامل درون زاد	
آلرژن های خانگی	استعداد ژنتیکی	
آلرژن های محیط خارج از خانه	آتوپی	
مواد حساسیت زای شعلی	افزایش پاسخ دهی مجاری	
مواجهه غیر فعال با دود سیگار	هوایی	
عفونت های تنفسی	جنس	
رژیم	نژاد	
استامینوفن (باراسامول)	چاقی	
عفونت زودرس و بروسی		
عوامل تحریک کننده		
آلرژن ها		
عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی		
ورزش و هیپرونتیلیسیون		
هوای سرد		
دی اکسید گوگرد و گازهای محرک		
داروها (نابالوکرها، اسپرین)		
استرس		
مواد محرک (اسپرهای خانگی، رنگ)		

نبوده اند.

این که ایجاد حساسیت به مواد آلرژن و ابتلا به آسم در کودکانی که خواهر و برادرهای بزرگ تری دارند کمتر است، در ابتدا این مسأله را مطرح کرد که ممکن است یکی از عوامل مسبب افزایش خطر ابتلا به آسم در جوامع ثروتمند، پایین بودن میزان عفونت در این جوامع است. براساس این فرضیه بهداشت، عدم وجود عفونت در اوایل دوران کودکی از سوگیری سلول های TH_2 در زمان تولد جلوگیری می کند، در حالی که تماس با عفونت و اندوتوکسین باعث ایجاد پاسخ برجسته سلول های TH_1 می شود. احتمال ایجاد حساسیت به مواد آلرژن در کودکانی که در محیط مزرعه بزرگ شده اند و همواره در معرض مقادیر زیادی اندوتوکسین بوده اند کمتر از کودکانی است که در محیط دامپروری بزرگ شده اند. عفونت های انگلی روده نیز ممکن است با کاهش خطر آسم همراه باشند. در حالی که مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی وجود دارند که از فرضیه بهداشت حمایت می کنند نمی توان از این فرضیه برای توجیه افزایش رورافزون بیماری های

مشتق از سلول های TH_1 نظیر دیابت قندی در طی همین مدت زمان استفاده کرد.

رژیم غذایی در مورد نقش رژیم غذایی اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات صورت گرفته نشان می دهند که رژیم هایی که از لحاظ آنتی اکسیدان ها نظیر ویتامین C و ویتامین A، منیزیم، سلنیوم، و چربی های چندظرفیتی اشباع نشده امگا-۳ (روغن ماهی)، فقیر هستند با رژیم هایی که از لحاظ سدیم و چربی های چندظرفیتی اشباع نشده امگا-۶ غنی هستند با خطر آسم در ارتباط هستند. کمبود ویتامین D ممکن است زمینه ساز آسم باشد. هر چند، برخی مطالعات نقش مهمی برای این رژیم های غذایی قایل نیستند. چاقی نیز به ویژه در زنان یک عامل خطر ساز مستقل برای آسم است، اما مکانیسم آن تاکنون مشخص نشده است.

آلودگی هوا هیچ شکی نیست که آلوده کننده های هوا نظیر دی اکسید گوگرد، ازن، و ذرات گازوییل ممکن است علایم آسم را تحریک کنند، اما نقش آلوده کننده های مختلف هوا در سبب شناسی آسم کمتر مشخص شده است. اکثر شواهد نقش مهمی برای آلوده کننده های هوا قایل نیستند زیرا آسم در شهرهای آلوده نسبت به روستاهای با آلودگی کمتر، از شیوع بیشتری برخوردار نیست. شیوع آسم در آلمان شرقی بسیار کمتر از آلمان غربی بود، علی رغم این که آلودگی در آلمان شرقی بسیار بیشتر از آلمان غربی است، اما بعد از یک پارچه شدن این دو کشور و رفاه بیشتر ساکنین آلمان شرقی، این تفاوت ها کاهش یافته اند. به علت تماس با اکسیدهای نیتروژن ناشی از اجاق آشپزخانه ها و تماس غیرفعال با دود سیگار، آلودگی هوای داخل خانه از اهمیت بیشتری برخوردار است. شواهد موجود نشان می دهند که سیگار کشیدن مادر یکی از عوامل خطر ساز ابتلا به آسم است، اما جدا کردن این موضوع از خطر بالای عفونت های تنفسی مشکل است.

آلرژن ها آلرژن های استنشاقی محرک های شایع علایم آسم هستند و ضمناً در ایجاد حساسیت به مواد آلرژن نیز دخیل هستند. تماس با مایت (هیره) موجود در گردوغبار خانگی در اوایل دوران کودکی یکی از عوامل خطر ساز آسم و حساسیت به مواد آلرژن است، اما نشان داده نشده که پرهیز

حساسیت به آلرژن‌های استنشاقی منفی است و غلظت سرمی IgE در این بیماران طبیعی است. در این بیماران که دچار آسم غیرآتوپیک یا ذاتی هستند معمولاً آسم دیرتر ظاهر می‌یابد (آسم با شروع در دوره بزرگسالی)، اغلب هم‌زمان پولیپ‌های بینی دارند و به اسپرین حساس هستند. آسم این بیماران معمولاً شدیدتر و طولانی‌تر است. دانش ما در مورد مکانیسم این نوع آسم اندک است، اما به نظر می‌رسد ایمونوپاتولوژی نمونه‌های به دست آمده از بیوپسی برونش و خلط این بیماران مشابه بیماران مبتلا به آسم آتوپیک است. اخیراً شواهدی از افزایش تولید موضعی IgE در مجاری هوایی این افراد به دست آمده که نشان می‌دهند مکانیسم‌های دخیل در این بیماری احتمالاً با واسطه IgE هستند. انترتوکسین‌های استافیلوکوکی به عنوان سوپرآنتی‌ژن مطرح هستند.

محزک‌های آسم تعدادی از محزک‌ها باعث تنگ شدن مجاری هوایی، خس‌خس سینه و تنگی نفس در بیماران مبتلا به آسم می‌شوند. در حالی که دیدگاه قبلی معتقد بود باید از برخورد با این محزک‌ها پرهیز کرد، امروزه وجود این علائم نشان‌دهنده عدم کنترل و نیاز به افزایش داروهای کنترل‌کننده آسم هستند.

آلرژن‌ها. آلرژن‌های استنشاقی فادرنه با اتصال به IgE، مستقیماً ماست‌سل‌ها را فعال کرده و با آزادسازی فوری میانجی‌ها باعث انقباض برونش شوند. گشادکننده‌های برونش قادرند این پاسخ زودرس را مهار کنند. در شرایط آزمایشی، اغلب به دنبال مواجهه با آلرژن‌ها یک پاسخ دیررس ایجاد می‌شود که با تورم مجاری هوایی و پاسخ التهاب حاد همراه با افزایش اتوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها است، این حالت با تجویز گشادکننده‌های برونش چندان برگشت‌پذیر نیست. شایع‌ترین تحریک‌کننده آسم، سوبه درماتوفاگوئید است و تماس با این آلرژن در محیط باعث علائم مزمن خفیفی می‌شود که دائمی هستند. آلرژن‌های دائمی از گربه‌ها، و سایر حیوانات اهلی خانگی و نیز سوسک‌ها مشتق می‌شوند. آلرژن‌های دیگر شامل گرده گیاهان، ragweed، گرده درختان، و هاگ قارچ‌های فصلی هستند. گرده‌ها معمولاً بیشتر باعث رینیت آلرژیک می‌شوند

کامل از مواد آلرژن با کاهش خطر ابتلا به آسم همراه باشد. افزایش تعداد مایتهای خانگی در خانه‌های دارای سیستم گرمایش مرکزی که از تهویه خوبی برخوردار نیستند و همه جای خانه را با فرش پوشانده‌اند با افزایش شیوع آسم در کشورهای مرفه همراه بوده است. تماس با حیوانات اهلی خانگی به ویژه گربه با ایجاد حساسیت به مواد آلرژن همراه است، اما اگر تماس با گربه‌ها در اوایل زندگی صورت گرفته باشد ممکن است به علت القای تحمل آنتی‌ژنی، نقش حفاظت‌کننده داشته باشد.

عوامل شغلی آسم شغلی نسبتاً شایع است و ممکن است تا ۱۰٪ بزرگسالان جوان به آن مبتلا باشند. بیش از ۳۰۰ ماده حساسیت‌زا شناسایی شده‌اند. مواد شیمیایی، نظیر تولوئن، دی‌ایزوسیانات و تری‌ملیتیک آنهیدرات ممکن است مستقل از آتوپای باعث ایجاد حساسیت شوند. ضمناً ممکن است افراد در محل کار با آلرژن‌ها برخورد داشته باشند مثلاً آلرژن‌های مربوط به حیوانات کوچک در کارکنان آزمایشگاه و آمیلاز قارچ‌ها در نانوایان که با آرد گندم کار می‌کنند. علائم آسم شغلی در تعطیلات آخر هفته و تعطیلات بهتر می‌گردد.

چاقی آسم معمولاً در افراد چاق (ایندکس توده بدنی < ۳۰ Kg/m²) رخ می‌دهد و عموماً به سختی کنترل می‌شود. همچنین فاکتورهای ماشینی هم می‌تواند دخیل باشد، این می‌تواند مربوط به ادیوپکین‌های پیش‌التهابی باشد و ادیوپکین‌های ضد التهابی را که از منابع چربی آزاد می‌شوند را کاهش می‌دهند.

سایر عوامل چندین عامل دیگر نیز در اتیولوژی آسم مطرح شده‌اند شامل سن پایین مادر، طول دوره شیردهی، نارس بودن، وزن پایین هنگام تولد، و کم‌تحرکی؛ اما بعید است این عوامل در افزایش جهانی اخیر شیوع آسم نقش داشته باشند. ارتباط آسم با مصرف استامینوفن (پاراستامول) در دوران بچگی نیز مطرح شده است که ممکن است در رابطه با افزایش استرس اکسیداتیو باشد.

آسم ذاتی (درونزاد) در درصد کمی از بیماران مبتلا به آسم (تقریباً ۱۰ درصد) نتیجه تست‌های پوستی از نظر

تا آسم، اما در توفان‌های تندری، گرده‌ها متلاشی شده و ذراتی که آزاد می‌شوند می‌توانند باعث حمله شدید آسم شوند (آسم ناشی از رعد و برق).

عفونت‌های ویروسی عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی، نظیر رینوویروس‌ها، ویروس سن سی شیاال تنفسی، و کروناویروس‌ها، شایع‌ترین عوامل تحریک‌کننده حمله شدید آسم هستند. مکانیسم تشدید آسم توسط این عفونت‌های ویروسی به خوبی مشخص نشده است، اما افزایش التهاب مجاری هوایی همراه با افزایش تعداد اثوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها وجود دارد. شواهدی از کاهش تولید اینترفرون‌های تیپ I توسط سلول‌های اپی‌تلیال بیماران مبتلا به آسم وجود دارد که باعث افزایش حساسیت به این عفونت‌های ویروسی و پاسخ التهابی شدیدتر می‌شود.

عوامل فارماکولوژیک برخی داروها باعث تحریک آسم می‌شوند. مهارکننده‌های گیرنده بتا آدرنرژیک اغلب باعث بدتر شدن آسم می‌شوند و استفاده از آنها بسیار خطرناک است. مکانیسم تشدید آسم توسط این داروها مشخص نیست اما از طریق افزایش انقباض کولینرژیک برونش‌ها میانجی‌گری می‌شود. از مصرف تمام بتابلوکرها باید خودداری کرد و حتی مصرف مهارکننده‌های انتخابی β_2 یا مصرف موضعی آنها (نظیر قطره‌های چشمی تیمولول) ممکن است خطرناک باشند. تجویز مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین از نظر تئوری خطرناک است زیرا این داروها تجزیه کینین‌ها را که منقبض‌کننده برونش هستند مهار می‌کنند؛ اما به هر حال، این داروها به ندرت باعث تشدید آسم می‌شوند و شیوع سرفه ناشی از مصرف این داروها در بیماران مبتلا به آسم بیشتر از بیماران بدون آسم نیست. اسپرین در برخی بیماران سبب تشدید آسم می‌شود (آسم حساس به اسپرین در قسمت "ملاحظات خاص" بحث شده است).

ورزش ورزش یکی از عوامل شایع تحریک‌کننده آسم به ویژه در کودکان است. مکانیسم تحریک آسم، هیپررئیتلاسیون است که باعث افزایش اسمولالیتة مایعات پوشاننده مجاری هوایی می‌شود و با تحریک آزادسازی

میانجی‌ها از ماست‌سل‌ها باعث انقباض برونش می‌شود. آسم ناشی از ورزش^۱ (EIA)، معمولاً بعد از پایان ورزش شروع شده و ظرف ۳۰ دقیقه خودبه‌خود برطرف می‌شود. EIA در هوای سرد و خشک بدتر از هوای گرم و مرطوب است. لذا این نوع آسم در ورزش‌هایی نظیر دویدن در هوای سرد، اسکی و هاکی روی یخ شایع‌تر از شنا کردن است. با تجویز آگونیست‌های β_2 و آنتی‌لکوترین‌ها قبل از ورزش می‌توان از بروز آسم جلوگیری کرد، اما بهترین روش برای پیش‌گیری از آسم در این حالت، مصرف منظم گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی است که تعداد سلول‌های مورد نیاز برای ایجاد این پاسخ یعنی ماست‌سل‌های سطح مجاری هوایی را کاهش می‌دهند.

عوامل فیزیکی هوای سرد و هیپررئیتلاسیون با مکانیسمی مشابه ورزش سبب تحریک آسم می‌شوند. خندیدن نیز ممکن است تحریک‌کننده باشد. بسیاری از بیماران بدتر شدن آسم را در هوای گرم و هنگام تغییر آب و هوا گزارش می‌کنند. برخی بیماران مبتلا به آسم هنگام مواجهه با بویا یا عطرهای غلیظ دچار تشدید آسم می‌شوند، اما مکانیسم این واکنش مشخص نیست.

غذا و نوع تغذیه علی‌رغم باور بسیاری از بیماران مبنی بر این که علایم آنها توسط مواد غذایی خاصی تحریک می‌شود، شواهد کمی مبنی بر افزایش علایم آسم در نتیجه آلرژی به برخی غذاها وجود دارد که معمولاً حذف آنها از رژیم غذایی باعث کاهش تعداد حملات آسم نمی‌شود. برخی غذاها، نظیر صدف و میوه‌های مغزدار ممکن است باعث واکنش‌های آنافیلاکتیک از جمله خس‌خس سینه شوند. بیماران مبتلا به آسم ناشی از اسپرین از رژیم‌های عاری از سالیسیلات سود می‌برند اما حفظ چنین رژیم‌هایی مشکل است. برخی افزودنی‌های غذایی نیز ممکن است حمله آسم را تحریک کنند. متابی‌سولفیت که از آن به عنوان نگهدارنده غذا استفاده می‌کنند ممکن است با آزاد کردن گاز دی‌اکسیدگوگرد در معده باعث حمله آسم شود. قبلاً عقیده داشتند تارترازین که یک رنگ‌کننده غذا (رنگ زرد) است محرک آسم است، اما شواهد قانع‌کننده کمی در این ارتباط

وجود دارد.

آلودگی هوا افزایش غلظت دی اکسید گوگرد، اوزون، و اکسیدهای نیتروژن در محیط با افزایش علایم آسم همراه است.

پاتوفیزیولوژی

آسم با التهاب مزمن و اختصاصی مخاط مجاری هوایی تحتانی همراه است. یکی از اهداف اصلی درمان آسم، کاهش این التهاب است.

آسیب شناسی پاتولوژی آسم با بررسی ریه بیمارانی که به علت آسم فوت شده‌اند و بیوپسی برونش بیماران مبتلا به آسم خفیف مشخص شده است. ارتشاح ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌های T فعال و فعالیت ماست سل‌ها را در مخاط مجاری هوایی می‌توان مشاهده کرد. بین شدت التهاب و شدت بیماری ارتباط ضعیفی وجود دارد و همین درجه از التهاب را می‌توان در ریه بیماران مبتلا به آتوپی بدون وجود علایم آسم مشاهده کرد. مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی التهاب را کاهش می‌دهد. یافته مشخصه این بیماران، ضخیم شدن غشای پایه به علت رسوب کلژن در فضای زیر اپی تلیوم است. این الگو را می‌توان در بیماران مبتلا به برونشیت ائوزینوفیلیک هم مشاهده کرد. این بیماران بدون این که آسم داشته باشند از سرفه شکایت می‌کنند. پس این احتمال وجود دارد که التهاب مجاری هوایی در بیماران مبتلا به آسم ناشی از ارتشاح ائوزینوفیل‌ها باشد، چون ائوزینوفیل‌ها فاکتورهای تولیدکننده فیبرین نیز آزاد می‌کنند. اپی تلیوم اغلب شکننده بوده یا کنده شده است و اتصال آن به جدار مجاری هوایی کاهش یافته و تعداد سلول‌های اپی تلیوم در داخل لومن مجاری هوایی افزایش یافته است. خود جدار مجرای هوایی به ویژه در حملات شدید آسم ضخیم و متورم است. یافته شایع دیگری که در حملات شدید آسم مشاهده می‌شود، انسداد مجرای هوایی توسط توبی موکوسی است. توبی مذکور حاوی گلیکوپروتئین‌های مخاطی حاصل از سلول‌های جامی شکل و پروتئین‌های پلاسما است که از عروق برونش نشأت پیدا کرده‌اند (شکل ۳۰۹-۱).

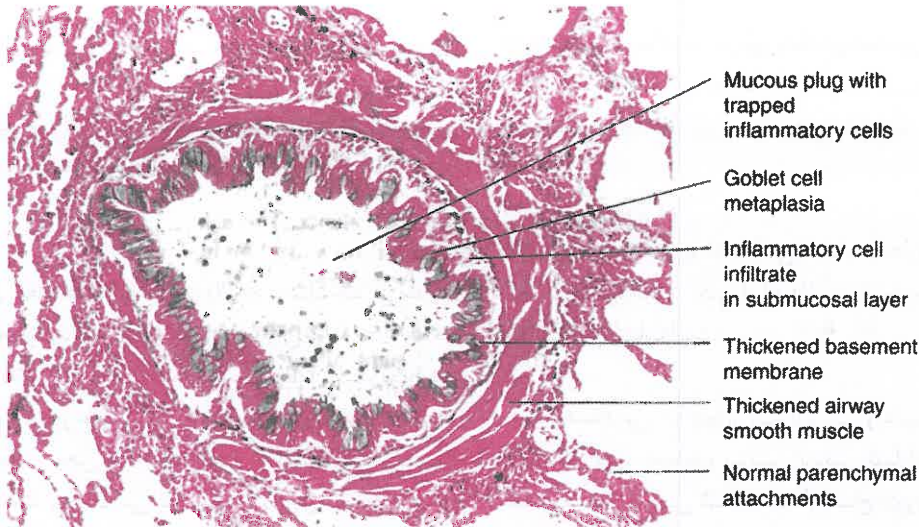
۳۰۹-۱. اتساع عروق و افزایش تعداد عروق (ائژیوزن) نیز مشاهده می‌شود. مشاهده مستقیم توسط برونکوسکوپ نشان‌دهنده تنگی، قرمزی و تورم مجاری هوایی است.

عوامل شغلی همان‌گونه که در بالا بحث شد، چندین ماده در کارگاه‌ها وجود دارند که می‌توانند به عنوان عوامل حساسیت‌زا عمل کنند، اما ممکن است به عنوان عوامل تحریک‌کننده علایم آسم نیز عمل کنند. علایم آسم شغلی به طور مشخص با حضور در محل کار ایجاد شده و در تعطیلات آخر هفته و وسط هفته برطرف می‌شوند. بهبودی کامل معمولاً زمانی ایجاد می‌شود که ظرف ۶ ماه اول پس از شروع علایم بیمار در معرض مواجهه با این عوامل قرار نگیرد. تداوم علایم به مدت طولانی‌تر باعث ایجاد تغییرات غیرقابل برگشت در مجاری هوایی می‌شود؛ در نتیجه شناسایی این عوامل در مراحل اولیه و پرهیز از آنها اهمیت دارد.

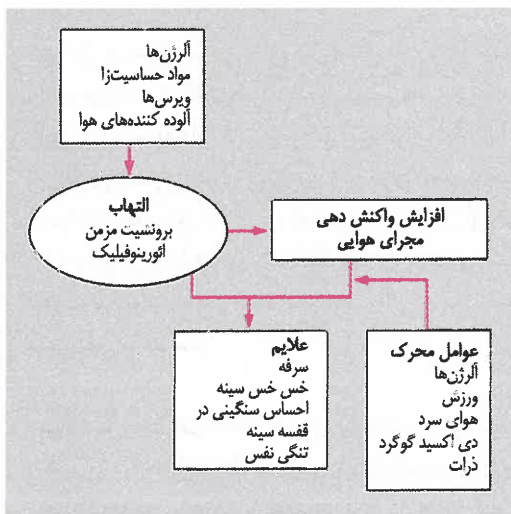
عوامل هورمونی برخی زنان قبل از قاعدگی دچار حملات آسم می‌شوند که گاهی اوقات بسیار شدید هستند. مکانیسم این نوع آسم به طور کامل مشخص نشده است اما با افت سطح پروژسترون در ارتباط است و در موارد شدید ممکن است با تجویز دوز بالای پروژسترون یا عوامل آزادکننده گنادوتروپین برطرف شود. تیروتوکسیکوز و هیپوتیروئیدیسم هر دو می‌توانند سبب حمله آسم شوند، اگرچه مکانیسم آن مشخص نشده است.

بازگشت محتویات معده به مری بازگشت محتویات معده به مری در بیماران مبتلا به آسم شایع است و با تجویز گشادکننده‌های برونش تشدید می‌یابد. در حالی که پس زدن اسید معده یا ریفلاکس، سبب انقباض برونش می‌شود، اما به ندرت باعث ایجاد علایم آسم می‌شود و در اکثر بیماران، درمان ضد ریفلاکس نمی‌تواند علایم آسم را کاهش دهد.

استرس بسیاری از بیماران مبتلا به آسم به دنبال استرس دچار حمله آسم می‌شوند. شکی نیست که عوامل روانی می‌توانند از طریق مسیرهای رفلکس کولینرژیک باعث



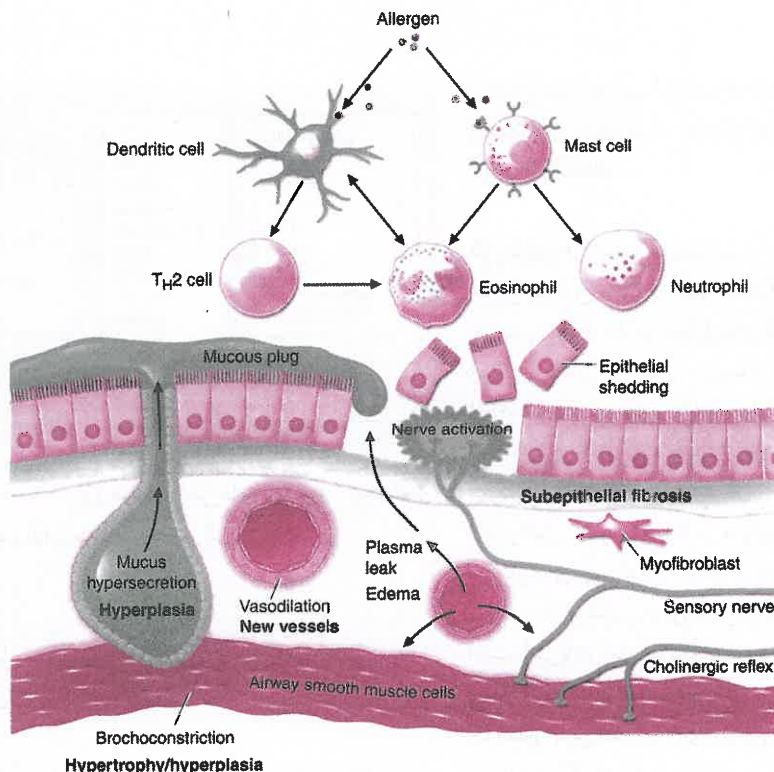
شکل ۱-۳۰۹ هیستوپاتولوژی یک مجرای هوایی کوچک در آسم شدید. لومن مجرا توسط یک توپ موکوسی مسدود شده است. به متاپلازی سلول‌های جامی، و افزایش ضخامت جدار مجرای هوایی همراه با افزایش ضخامت غشای پایه و عضلات صاف مجرای هوایی دقت کنید.



شکل ۲-۳۰۹ التهاب در مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم. منجر به افزایش پاسخ دهی مجرای هوایی و بروز علائم می‌شود.

پاتولوژی آسم در انواع مختلف آسم، از جمله آسم اتوپیک (extrinsic)، غیر اتوپیک (intrinsic)، شغلی، حساس به اسپرین، و آسم کودکان به مقدار قابل توجهی مشابه است. این تغییرات پاتولوژیک را می‌توان در تمام مجاری هوایی به غیر از پارانشیم ریه مشاهده کرد؛ التهاب مجاری هوایی کوچک به ویژه در بیماران مبتلا به آسم شدید وجود دارد. درگیری مجاری هوایی ممکن است پراکنده باشد که این امر به دلیل تنگی نامنظم مجاری هوایی با یافته‌های موجود در عکس برونش‌ها مطابقت می‌کند.

التهاب مجرای هوایی التهاب در مخاط تنفسی از نای تا برونشیول‌های انتهایی وجود دارد اما این التهاب در برونش‌ها (مجاری غضروفی) برجسته‌تر است. با انجام تحقیقات گسترده، اجزای سلولی اصلی التهاب مشخص شده‌اند، اما هنوز دربارهٔ چگونگی تعامل این سلول‌ها و این که چگونه التهاب به علائم آسم تبدیل می‌گردد ابهام وجود دارد (شکل ۲-۳۰۹). شواهد به خوبی نشان می‌دهند که الگوی اختصاصی التهاب مجاری هوایی در آسم با افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی (AHR) همراه است، این اختلال فیزیولوژیک با انسداد متغیر مجاری هوایی در ارتباط است. الگوی التهاب در آسم مشخصهٔ بیماری‌های آلرژیک است و



شکل ۳-۳۰۹ پاتوفیزیولوژی آسم پیچیده است، تعامل چندین سلول التهابی باعث اثرات التهابی حاد و مزمن بر مجاری هوایی می‌شود.

عمل می‌کنند نظیر ورزش و هیپرونتیلیسیون (از طریق تغییرات ایجاد شده در اسمولالیت و دمای بدن) و نیز دود روی می‌دهد. در بیوپسی‌های بدست آمده از بیماران مبتلا به آسم، ماست سل‌ها در لایه سلول‌های عضلانی صاف مجاری هوایی قرار دارند. این سلول‌ها را در افراد طبیعی یا بیماران مبتلا به سرفهٔ ائوزینوفیلیک نمی‌توان یافت. ماست سل‌ها توسط آلرژن‌ها و از طریق مکانیسم‌های واسطهٔ IgE فعال می‌شوند. اتصال IgE اختصاصی به ماست سل‌ها، آن را حساس می‌کند. اهمیت IgE در پاتوفیزیولوژی آسم با انجام مطالعات بالینی و استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد IgE انسانی که اثرات IgE را مهار کرده و علائم آسم را کاهش داده و از تشدید آن جلوگیری می‌کنند، مورد تأکید قرار گرفته است. البته در مورد نقش ماست سل‌ها در وقایع التهابی آلرژیک مزمن تر، شک و تردید وجود دارد. ماست سل‌ها میانجی‌های متعددی آزاد می‌کنند که موجب انقباض برونش می‌شوند. این میانجی‌ها عبارت‌اند از هیستامین و پروستاگلاندین D₂ و

مشابه همین سلول‌های التهابی را می‌توان در مخاط بینی بیماران مبتلا به رینیت مشاهده کرد. اما به هر حال، الگوی التهاب در آسم درون‌زاد غیرقابل تشخیص است که نشان‌دهندهٔ تولید موضعی IgE است نه تولید سیستمیک آن. علی‌رغم این که آسم یک بیماری مزمن است و التهاب در اکثر بیماران تا سال‌ها وجود دارد اما اکثراً تغییرات التهابی حاد آسم در کانون توجه هستند. هنوز مکانیسم‌های دخیل در تداوم التهاب در بیماران مبتلا به آسم مشخص نشده‌اند. حملات التهابی حاد که متناظر با تشدید آسم هستند بر روی التهاب مزمن اضافه می‌شوند. سلول‌های التهابی زیادی درگیر آسم هستند و هیچ سلولی به سلول دیگر برتری ندارد (شکل ۳-۳۰۹).

ماست سل‌ها ماست سل‌ها سلول‌های مهمی در شروع انقباض حاد برونش‌ها هستند. این انقباض معمولاً در پاسخ به آلرژن‌ها و سایر محرک‌هایی که به صورت غیرمستقیم

1. cytokine thymic stromal lymphopoietin

ریز و ترشح موکوس از مجاری هوایی را افزایش داده و سایر سلول‌های التهابی را جلب می‌کنند. از آنجایی که هر میانجی، اثرات زیادی دارد، هنوز نقش هر میانجی در پاتوفیزیولوژی آسم مشخص نشده است. هرچند با توجه به تنوع میانجی‌ها، جلوگیری از ساخت یا تأثیر هر میانجی تأثیر عمده‌ای بر علائم بالینی آسم دارد، اما مطالعات بالینی اخیر با آنتی‌لکوترین‌ها نشان‌دهنده تأثیر مهم بالینی سیستئینیل - لکوترین‌ها هستند.

سیتوکین‌ها سیتوکین‌های متعددی وجود دارند که التهاب مزمن آسم را تنظیم می‌کنند. سیتوکین‌های TH_2 شامل $IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-13$ ، التهاب آلرژیک را میانجی‌گری می‌کنند، در حالی که سیتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و $IL-1\beta$ پاسخ التهابی را تقویت نموده و نقش مهمی در بیماری شدیدتر دارند. لنفوپوئین استرومای تیموس، سیتوکینی است که از سلول‌های اپی‌تلیال بیماران مبتلا به آسم رها شده و آزادشدن کموکین‌هایی را که به طور انتخابی سلول‌های TH_2 را جلب می‌کنند، تنظیم می‌کند. برخی سیتوکین‌ها، نظیر $IL-10$ و $IL-12$ نقش ضدالتهابی داشته و ممکن است در بیماران مبتلا به آسم کاهش یافته باشند.

کموکین‌ها کموکین‌ها در جلب سلول‌های التهابی از گردش خون برونش به مجاری هوایی نقش دارند. ائوتاکسین ($CCL11$) از طریق $CCR3$ به طور انتخابی ائوزینوفیل‌ها را جلب کرده و توسط سلول‌های اپی‌تلیال بیماران مبتلا به آسم بیان می‌شود، در حالی که $CCL17$ و $CCL22$ (TARC) و $CCL4$ (MDC) توسط سلول‌های اپی‌تلیال بیان شده و از طریق $CCR4$ ، سلول‌های TH_2 را جلب می‌کنند (شکل ۳۰۹-۵).

استرس اکسیداتیو سلول‌های التهابی فعال شده نظیر ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌ها منجر به تولید بنیان‌های اکسیژن فعال می‌شوند. شواهد این افزایش استرس اکسیداتیو را می‌توان با مشاهده افزایش غلظت ۸-ایزوپروستان (یکی از محصولات اکسیداسیون اسید آراشیدونیک) در هوای بازدمی و افزایش اتان (یکی از محصولات پراکسیداسیون چربی) در هوای بازدمی بیماران مبتلا به آسم نشان داد. افزایش استرس اکسیداتیو با شدت بیماری در ارتباط است، ممکن

کردن پاسخ التهابی آسم ایفا کرده و باعث فراخوانی و بقای ائوزینوفیل‌ها و حفظ جمعیت ماست سل‌ها در مجاری هوایی می‌شوند. سیستم ایمنی طبیعی و سیستم ایمنی بیمار مبتلا به آسم به سمت بیان فنوتیپ TH_2 منحرف شده، در حالی که در مجاری هوایی طبیعی، ارجحیت با سلول‌های TH_1 است. سلول‌های TH_2 با آزادسازی $IL-5$ باعث التهاب ائوزینوفیلیک و با آزادسازی $IL-4$ و $IL-13$ باعث افزایش تولید IgE می‌شوند. اخیراً بررسی نمونه‌های بیوپسی برونش، غلبه سلول‌های $CD4+$ T کشنده طبیعی را که مقادیر زیادی $IL-4$ بیان می‌کنند را نشان داده است. سلول‌های T تنظیم‌کننده نقش مهمی در بیان سلول‌های T داشته و مشخص شده است که در بیماران مبتلا به آسم تعداد سلول‌های زیرگروه خاصی از سلول‌های T تنظیم‌کننده ($CD4+$ $CD25+$) کاهش یافته و تعداد سلول‌های TH_2 افزایش می‌یابند. اخیراً سلول T ذاتی [$ILC2$ (innate)] بدون گیرنده‌های سلول T شناخته شده که سیتوکین‌های TH_2 را آزاد می‌کند و توسط سیتوکین‌های اپیتلیومی مثل $IL-25$ و $IL-33$ تنظیم می‌شوند.

سلول‌های ساختمانی در بیماران مبتلا به آسم، سلول‌های ساختمانی مجاری هوایی، شامل سلول‌های اپی‌تلیال، فیبروبلاست‌ها، و سلول‌های عضلانی صاف مجاری هوایی منبع مهم میانجی‌های التهابی نظیر سیتوکین‌ها و میانجی‌های چربی هستند. در حقیقت، از آنجایی که تعداد سلول‌های اپی‌تلیال بیشتر از سلول‌های التهابی است، ممکن است سلول‌های اپی‌تلیال منبع اصلی میانجی‌هایی هستند که باعث التهاب مزمن، مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم می‌شوند. علاوه، ممکن است سلول‌های اپی‌تلیال نقش اصلی را در تبدیل پیام‌های استنشاق شده از محیط به پاسخ التهابی مجاری هوایی داشته و احتمالاً سلول‌های هدف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی باشند.

میانجی‌های التهابی میانجی‌های مختلف زیادی در ایجاد آسم مطرح شده‌اند که با اعمال اثرات مختلف بر مجاری هوایی، در ایجاد پاتولوژی آسم دخیل هستند (شکل ۳۰۹-۴). میانجی‌هایی نظیر هیستامین، پروستاگلاندین‌ها، D_2 و سیستئینیل - لکوترین‌ها، باعث انقباض عضلات صاف مجاری هوایی شده، نشت از عروق

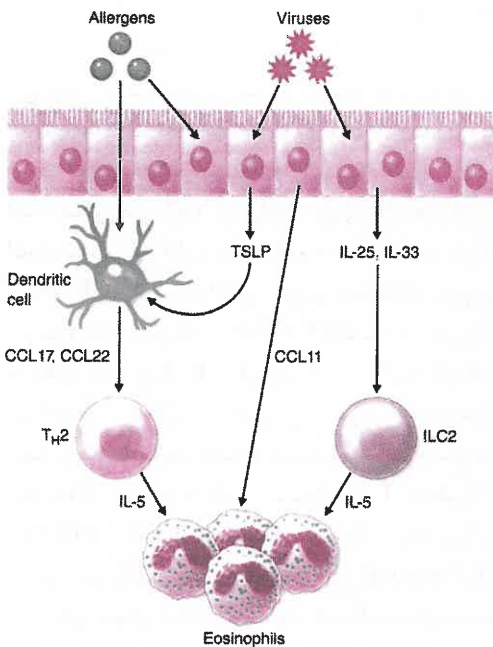
است پاسخ التهابی را تقویت نماید، و ممکن است میزان پاسخ‌دهی به کور تیکواستروئیدها را کاهش دهد.

اکسید نیتریک سلول‌های متعددی در مجاری هوایی قادرند اکسید نیتریک (NO) را توسط آنزیم NO سنتتاز تولید کنند، به ویژه سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی و ماکروفاژها. غلظت اکسید نیتریک در هوای بازدمی بیماران مبتلا به آسم بیشتر از افراد طبیعی است و با التهاب آئوزینوفیلیک در ارتباط است. افزایش NO ممکن است در اتساع عروق برونش بیماران مبتلا به آسم نقش داشته باشد. از میزان NO دفع شده در هوای بازدمی (FENO) می‌توان جهت تشخیص و کنترل التهاب در این بیماران استفاده کرد، هرچند استفاده از این روش در طب بالینی معمول نیست.

عوامل نسخه‌برداری عوامل نسخه‌برداری پیش‌التهابی، نظیر فاکتور هسته‌ای κB (NF κ B) و پروتئین فعال‌کننده 1 در مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم فعال بوده و بیان ژن‌های التهابی مختلفی را تنظیم می‌کنند. عوامل نسخه‌برداری اختصاصی‌تر دخیل در آسم عبارت‌اند از فاکتور هسته‌ای سلول‌های T فعال و GATA-3، که بیان سیتوکین‌های T_H2 را در سلول‌های T تنظیم می‌کنند.

اثرات التهاب پاسخ التهابی مزمن اثرات متعددی بر سلول‌های هدف مجاری هوایی داشته و باعث تغییرات پاتوفیزیولوژیک مشخصه آسم می‌شود. آسم را می‌توان یک بیماری همراه با التهاب و ترمیم مستمر و هم‌زمان تلقی کرد. اغلب ارتباط بین فرایندهای التهابی مزمن و علائم آسم مشخص نیست.

اپی‌تلیوم مجاری هوایی ریزش اپی‌تلیوم مجاری هوایی ممکن است در افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی نقش داشته و توضیح دهد که چگونه مکانیسم‌های مختلفی نظیر تماس با اوزون، عفونت‌های ویروسی، حساس‌کننده‌های شیمیایی، و تماس با آلرژن‌ها (به ویژه پروتئازها) می‌توانند باعث ایجاد آسم شوند، چون تمام این محرک‌ها ممکن است باعث تخریب اپی‌تلیوم شوند. آسیب اپی‌تلیوم ممکن است به چند روش در افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی نقش داشته باشد از جمله فقدان عملکرد اپی‌تلیوم در جلوگیری از نفوذ مواد آلرژن که امکان نفوذ این مواد را فراهم می‌نماید.



شکل ۳۰۹-۵ لنفوسیت T در آسم. آلرژن در تعامل با سلول‌های دندریتیک، لنفوپروتئین حاصل تحریک تیموس (TSLP) آزاد می‌کند، که سلول‌های دندریتیک را برای ترشح کموکین‌های CCL17 و CCL22 تحریک می‌کند، که این کموکین‌ها T_H2 را جلب می‌کنند. آلرژن‌ها و عفونت ویروسی ممکن است اینترفرون γ و α آزاد کنند که سلول‌های لنفوییدی ذاتی نوع ۲ (ILC2) را به کار گرفته و فعال می‌کنند. هر دو سلول T_H2 و ILC2، IL-5 و سلول‌های اپیتلیومی، CCL11 (اگزوتوکسین) آزاد می‌کنند که مجموعاً سبب به کارگیری آئوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی می‌شوند.

فقدان آنزیم‌هایی (نظیر اندوپپتیدازهای خنثی) که به طور طبیعی میانجی‌های التهابی را تجزیه می‌کنند؛ فقدان فاکتور شل‌کننده (که فاکتور شل‌کننده مشتق از اپی‌تلیوم نیز نامیده می‌شود)؛ و نمایان شدن اعصاب حسی که ممکن است به صورت رفلکسی باعث اثرات عصبی بر روی مجرای هوایی شوند.

فیروز در تمام بیماران مبتلا به آسم، غشای پایه به‌وضوح ضخیم شده است، علت این ضخیم‌شدگی فیروز زیر اپی‌تلیوم، رسوب کلاژن‌های تیپ III و V در زیر غشای پایه

افزایش ترشح موکوس افزایش ترشح موکوس به خصوص در موارد آسم شدید، با تشکیل توبی موکوسی باعث انسداد مجاری هوایی می‌شود. شواهدی از هیپرپلازی غدد زیر مخاطی مجاری هوایی بزرگ و افزایش تعداد سلول‌های جامی شکل اپی‌تلیوم مجاری هوایی مشاهده می‌شود. IL-13 موجب ترشح موکوس در مدل تجربی آسم می‌شوند.

تنظیم عصبی نقایص مختلف در کنترل اعصاب خودکار ممکن است در افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم نقش داشته باشند، اما این نقایص احتمالاً ثانویه به آسم هستند نه نقایص اولیه. مسیرهای کولینرژیک که با آزادسازی استیل‌کولین بر روی گیرنده‌های موسکارینی اثر می‌کنند، باعث انقباض برونش شده و ممکن است به صورت رفلکسی در بیماران مبتلا به آسم فعال شوند. میانجی‌های التهابی ممکن است با فعال کردن اعصاب حسی باعث انقباض کولینرژیک رفلکسی برونش‌ها یا آزادسازی نوروپپتیدهای التهابی شوند. ممکن است محصولات التهابی، پایانه‌های عصبی اپی‌تلیوم مجاری هوایی را به گونه‌ای حساس کنند که هیپرآلرژی در اعصاب ایجاد شود. نوروتروفین‌ها که از انواع سلول‌ها نظیر سلول‌های اپی‌تلیالی و ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند ممکن است باعث تکثیر و ایجاد حساسیت در اعصاب حسی مجاری هوایی شوند. اعصاب مجاری هوایی نیز ممکن است میانجی‌های عصبی نظیر ماده p را آزاد کنند که دارای اثرات التهابی است.

بازسازی مجاری هوایی تغییرات متعددی در ساختمان مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم روی می‌دهد که منجر به تنگی بازگشت‌ناپذیر این مجاری می‌شود. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهند با گذشت زمان، مقدار کاهش عملکرد ریه بیماران مبتلا به آسم بیشتر از ریه افراد طبیعی است؛ هرچند در صورت درمان مناسب، عملکرد ریه در بیماران مبتلا به آسم، طبیعی یا تقریباً طبیعی خواهد ماند. کاهش بیشتر در عملکرد ریه تنها در درصد کمی از بیماران مبتلا به آسم روی می‌دهد به ویژه بیماران مبتلا به آسم شدیدتر. شواهدی در مورد تأثیر استفاده زودرس از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر کاهش سرعت افت عملکرد ریه در بیماران مبتلا به آسم، وجود دارد. تغییرات

واقعی است. همراه با این ضخیم‌شدگی، ارتشاح ائوزینوفیل‌ها مشاهده می‌شود که احتمالاً دلیل آن، آزاد شدن میانجی‌های پیش فیبروتیک نظیر فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده β است. دست‌کاری مکانیکی می‌توانند فنوتیپ سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی را به صورت پیش فیبروتیک تغییر دهند. در موارد شدیدتر، فیبروز در داخل جدار مجاری هوایی نیز وجود دارد که ممکن است در تنگی غیرقابل برگشت مجاری هوایی نقش داشته باشد.

عضلات صاف مجاری هوایی در محیط آزمایشگاهی، در عضلات صاف مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم هیچ‌گونه افزایشی در پاسخ‌دهی به مواد منقبض‌کننده مشاهده نمی‌شود. کاهش پاسخ‌دهی به آگونیست‌های بتا در عضلات صاف بیماران مبتلا به آسم پس از فوت یا زمانی که با جراحی از برونش‌ها جدا شده‌اند مشاهده می‌شود، در حالی که گیرنده‌های بتا کاهش نیافته‌اند و این موضوع نشان می‌دهد که گیرنده‌های بتا جفت نشده‌اند. این اختلالات عضلات صاف مجاری هوایی ثانویه به التهاب مزمن هستند. میانجی‌های التهابی می‌توانند با اصلاح کانال یونی که مسئول تنظیم پتانسیل استراحت غشای سلول‌های عضلانی صاف مجاری هوایی است میزان تحریک‌پذیری این سلول‌ها را تغییر دهند. هیپر تروپی و هیپرپلازی مشخص عضلات صاف مجاری هوایی احتمالاً ناشی از تحریک عضلات صاف آنها توسط فاکتورهای رشد مختلف نظیر فاکتور رشد مشتق از پلاکت یا اندوتلین ۱ است که از سلول‌های التهابی یا اپی‌تلیال آزاد می‌شوند.

پاسخ‌های عروقی در بیماران مبتلا به آسم، جریان خون مخاط مجاری هوایی افزایش یافته است. گردش خون برونش ممکن است در تنظیم قطر مجاری هوایی نقش داشته باشد، زیرا افزایش حجم عروق خونی باعث تنگ شدن مجاری هوایی می‌شود. در مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم در پاسخ به فاکتورهای رشد، به ویژه فاکتور رشد اندوتلیال عروق، و در نتیجه پدیده رگ‌زایی (آنژیوژنز) تعداد عروق خونی افزایش یافته‌اند. در بیماران مبتلا به آسم، در پاسخ به میانجی‌های التهابی، نشت از وریدچه‌های پس‌مویرگی عروق ریز رخ داده و منجر به تورم مجاری هوایی و ورود آگزودا به داخل لومن این مجاری می‌شود.

ساختمانی مشخصه آسم عبارت‌اند از افزایش عضلات صاف مجاری هوایی، فیبروز، تشکیل عروق جدید، و هیپرپلازی مخاط.

فیزیولوژی علت عمده محدودیت مجاری هوایی، انقباض برونش‌ها است، اما تورم مجاری هوایی، احتقان عروق خونی، و انسداد لومن مجرا توسط آگزودا نیز نقش دارند. این امر منجر به کاهش حجم بازدم فعال در ثانیه اول (FEV_1)، نسبت FEV_1 به ظرفیت حیاتی فعال (FVC)، و اوج جریان بازدمی (PEF)، و نیز افزایش مقاومت مجاری هوایی می‌شود. بسته شدن زودرس مجاری هوایی محیطی باعث پرهوایی ریه‌ها (به دام افتادن هوا)، افزایش حجم باقیمانده، به ویژه در طی حمله حاد آسم می‌شود. در حمله شدیدتر آسم، کاهش تهویه و افزایش جریان خون ریه باعث عدم تطابق تهویه و خون‌رسانی و پرخونی برونش‌ها می‌شود. نارسایی تهویه به ندرت اتفاق می‌افتد، حتی در بیماران مبتلا به آسم شدید که دچار افت $PaCO_2$ شریانی به دلیل افزایش تهویه می‌شوند.

افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی اختلال فیزیولوژیکی مشخصه آسم، AHR^1 (افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی) است. این اختلال عبارت است از انقباض بیش از حد برونش‌ها در پاسخ به محرک‌های استنشاقی مختلف که هیچ اثری بر مجاری هوایی طبیعی ندارند. بنابراین یکی از اهداف درمان آسم، کاهش AHR است. افزایش واکنش‌پذیری برونش‌ها و انقباض آنها با تجویز مستقیم منقبض‌کننده‌های برونش نظیر هیستامین و متاکولین که باعث انقباض عضلات صاف برونش می‌شوند روی می‌دهد، اما بسیاری از محرک‌ها نیز قادرند به صورت غیرمستقیم با آزادکردن منقبض‌کننده‌های برونش از ماست سل‌ها یا با فعال کردن رفلکسی اعصاب حسی باعث انقباض برونش‌ها شوند. به نظر می‌رسد بسیاری از عوامل تحریک‌کننده علایم آسم نظیر آلرژن‌ها، ورزش، هیپرنتیلیسیون، دود (از طریق فعال کردن ماست سل‌ها)، گردوغبار تحریک‌کننده، و دی‌اکسیدگوگرد (از طریق رفلکس کولینرژیک) به صورت غیرمستقیم عمل می‌کنند.

تظاهرات بالینی و تشخیص

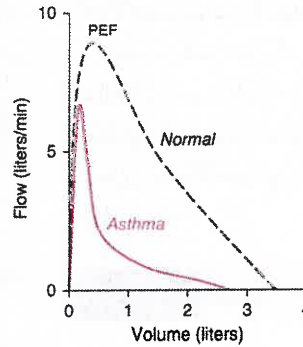
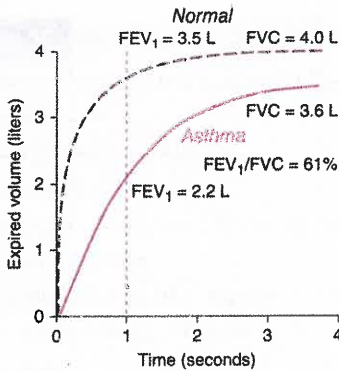
علایم مشخصه آسم عبارت‌اند از خس‌خس سینه، تنگی نفس، و سرفه که هم به صورت خودبه‌خود و هم با درمان برطرف می‌شوند. این علایم ممکن است در طی شب بدتر شوند و بیماران معمولاً در ساعات اولیه صبح از خواب بیدار می‌شوند. بیماران ممکن است از اشکال در پرکردن ریه‌های خود از هوا شکایت داشته باشند. در برخی بیماران تولید موکوس افزایش یافته است و خلط چسبناکی ایجاد می‌شود که دفع آن مشکل است. تهویه افزایش یافته و بیمار از عضلات تنفسی فرعی خود برای تهویه استفاده می‌کند. ممکن است علایم پیش‌درآمد قبل از شروع حمله آسم وجود داشته باشند از جمله خارش زیر چانه، احساس ناراحتی بین دو کتف، یا احساس ترس غیرقابل توجیه (مرگ قریب‌الوقوع).

یافته‌های مشخص در معاینه فیزیکی این بیماران، علایم دمی و تا حد زیادی بازدمی است، رونکوس در سرتاسر ریه سمع می‌گردد، و ممکن است پرهوایی وجود داشته باشد. در برخی بیماران، به ویژه کودکان، آسم به صورت سرفه‌های خشک (آسم سرفه‌ای) ظاهر می‌یابد. در صورت کنترل آسم ممکن است هیچ یافته غیرطبیعی در معاینه این افراد یافت نشود.

تشخیص

تشخیص آسم معمولاً با مشاهده انسداد متغیر و متناوب مجاری هوایی مطرح می‌گردد ولی معمولاً با اندازه‌گیری عینی عملکرد ریه تأیید می‌گردد.

تست‌های عملکرد ریه اسپیرومتری ساده، محدودیت مجاری هوایی را با نشان دادن کاهش FEV_1 ، نسبت FEV_1/FVC ، و PEF تأیید می‌کند (**شکل ۶-۳۰**). برگشت‌پذیری انسداد مجاری هوایی را می‌توان با مشاهده افزایش $> 12\%$ یا $> 200\text{ mL}$ FEV_1 ، ۱۵ دقیقه پس از استنشاق آگونیست کوتاه‌اثر β_2 یا در برخی بیماران، به دنبال مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی (۳۰-۴۰ mg) پرندیزون یا پردنیزولون در روز) به مدت ۲-۴ هفته نشان داد. تغییرات به وجود آمده در انسداد مجاری هوایی در طی شبانه‌روز را می‌توان با اندازه‌گیری PEF دو بار در روز تأیید کرد. منحنی‌های جریان-حجم، کاهش حداکثر شدت جریان هوا و حداکثر جریان بازدمی را نشان می‌دهند. ارزیابی بیشتر



شکل ۳۰۹-۶ اسپرومتری و حلقه جریان - حجم در موارد آسم در مقایسه با نرمال. در حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه (FEV_1) کاهش دیده می‌شود در حالی که کاهش کمتری در ظرفیت حیاتی با فشار (FVC) دیده می‌شود که منجر به یک نسبت FEV_1/FVC کاهش یافته ($< 70\%$) می‌شود. حلقه جریان - حجم، قله جریان بازدمی کاهش یافته و یک ظاهر مشخص دالبردار را که شاخص انسداد گسترده مجاری هوایی است نشان می‌دهد.

ممکن است در موارد شدید آسم، پرهوایی ریه‌ها را نشان دهد. در موارد تشدید آسم، ممکن است شواهدی از پنوموتوراکس وجود داشته باشد. سایه‌های ریه در گرافی بیماران مبتلا به آسپرژیلوس برونکوپولمونری به نفع پنومونی یا ارتشاح‌های ائوزینوفیلی است. ممکن است بتوان افزایش ضخامت جدار برونش و مناطق برونشکتازی را در CT اسکن با وضوح بالا (HRCT) در بیماران مبتلا به آسم شدید مشاهده کرد، اما هیچکدام از این تغییرات برای آسم جنبه تشخیصی ندارند.

تست‌های پوستی تست خراش پوستی با آلرژن‌های استنشاقی شایع (گرد و غبار خانه، موی گربه، گرده گیاه) در بیماران مبتلا به آسم آلرژیک مثبت و در بیماران مبتلا به آسم ذاتی منفی است، اما هیچکدام از این تست‌ها کمکی به تشخیص آسم نمی‌کنند. مثبت شدن تست‌های پوستی ممکن است در ترغیب بیماران به پرهیز از مواجهه با مواد آلرژن مفید باشد.

اکسید نیتریک هوای بازدمی امروزه از NO هوای بازدم به عنوان یک تست غیرتهاجمی برای اندازه‌گیری التهاب ائوزینوفیلی راه هوایی استفاده می‌شود. معمولاً سطح آن در آسم بالا بوده و توسط ICS کاهش می‌یابد. بنابراین از این تست می‌توان به عنوان شاخص پیروی بیمار استفاده کرد. همچنین از این آزمون می‌توان برای نشان دادن عدم کفایت درمان ضد التهابی و در کاهش میزان ICS استفاده

عملکرد ریه به ندرت ضروری است، اما می‌توان افزایش مقاومت مجاری هوایی و افزایش کل ظرفیت ریه و حجم باقیمانده را در پلتیسموگرافی تمام بدن نشان داد. معمولاً انتشار گاز طبیعی است اما ممکن است انتقال گاز در برخی بیماران اندکی افزایش یافته باشد.

واکنش‌پذیری مجاری هوایی به طور طبیعی AHR با محاسبه غلظتی از مواد محرک نظیر متاکولین یا هیستامین که باعث کاهش ۲۰ درصدی در FEV_1 (PC_{20}) می‌شوند اندازه‌گیری می‌شود. از این روش به ندرت در بالین بیمار استفاده می‌شود، اما از آن در تشخیص‌های افتراقی سرفه مزمن و هنگامی که علیرغم طبیعی بودن تست‌های عملکرد ریه به آسم مشکوک هستند، استفاده می‌شود. گاهی اوقات در صورت وجود سابقه مشخصی از آسم ناشی از ورزش، برای نشان دادن انقباض برونش‌ها پس از فعالیت بدنی، از تست ورزش استفاده می‌شود. به ندرت مواجهه با مواد آلرژن ضرورت می‌یابد و در صورتی که قرار است عوامل شغلی خاصی شناسایی شوند، باید تحت نظر متخصص انجام شود.

آزمایش خون انجام آزمایش‌های خون معمولاً مفید نیستند. ممکن است در برخی بیماران، کل غلظت سرمی IgE و غلظت IgE اختصاصی آلرژن‌های استنشاقی [RAST] تست جذب رادیوآلرژن [اندازه‌گیری شوند].

تصویربرداری عکس قفسه سینه معمولاً طبیعی است اما

گشادکننده برونش یا اصلاً برگشت نمی‌کند یا بسیار کم برگشت می‌کند. تقریباً ۱۰٪ بیماران مبتلا به COPD، تظاهرات آسم را دارند مثل افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها در خلط بیماران و پاسخ به کورتیکواستروئیدهای خوراکی، این بیماران احتمالاً همزمان به هر دو بیماری COPD و آسم مبتلا هستند.

درمان آسم

درمان آسم ساده است و در حال حاضر اکثر این بیماران با وجود درمان‌های مؤثر و بی‌خطر توسط متخصصین داخلی درمان می‌شوند. در درمان این بیماران چند هدف وجود دارد (جدول ۲-۳۰۹). بیشتر بر روی درمان دارویی این بیماران تأکید می‌شود اما از درمان‌های غیردارویی نیز در درمان این بیماران استفاده می‌شود. داروهای اصلی آسم را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: گشادکننده‌های برونش که عمدتاً از طریق شل کردن عضلات صاف مجاری هوایی باعث برطرف شدن سریع علائم بیمار می‌شوند، و داروهای کنترل‌کننده که التهاب زمینه‌ای مجاری هوایی بیمار را مهار می‌کنند.

داروهای گشادکننده برونش

داروهای گشادکننده برونش عمدتاً با تأثیر بر روی عضلات صاف مجاری هوایی، انقباض برونش‌ها را برطرف می‌کنند. این امر علائم بیمار را به سرعت برطرف می‌نماید اما هیچ تأثیری بر التهاب زمینه‌ای برونش‌ها ندارد یا اثر کمی دارد. بنابراین، گشادکننده‌های برونش، برای کنترل آسم در بیماران مبتلا به علائم پایدار کافی نیستند. سه نوع گشادکننده‌های برونشی موجود عبارت‌اند از: آگونیست‌های β_2 آدرنرژیک، آنتی‌کولینرژیک‌ها، و تتوفیلین؛ از میان این داروها، تأثیر آگونیست‌های β_2 از همه بیشتر است.

آگونیست‌های β_2 آگونیست‌های β_2 ، گیرنده‌های β_2 را که به‌طور گسترده در مجاری هوایی پخش هستند فعال می‌کنند. گیرنده‌های β_2 از طریق پروتئین G، آدنیلیل سیکلاز را تحریک کرده و با افزایش آدنوزین منوفسفات (AMP) حلقوی در داخل سلول، عضلات صاف را شل کرده و برخی سلول‌های التهابی به ویژه ماست‌سل‌ها را مهار می‌کنند.

جدول ۲-۳۰۹ اهداف درمان آسم

- به حداقل رساندن (یا به طور ایده‌آل از بین بردن) علائم مزمن بیمار از جمله علائم شبانه
- به حداقل رساندن (کاهش شیوع) حملات آسم
- حذف ویزیت‌های اورژانس
- به حداقل رساندن (یا به طور ایده‌آل از بین بردن) استفاده از آگونیست‌های β_2 در صورت لزوم
- حذف محدودیت‌های بیمار از نظر فعالیت بدنی، از جمله ورزش کردن
- کاهش درصد تغییرات شبانه‌روزی PEF به کمتر از ۲۰٪
- PEF (تقریباً) طبیعی
- به حداقل رساندن (یا حذف) عوارض جانبی داروها

کرد. هرچند مطالعات در بیماران غیرانتخابی پیشرفت بالینی متقاعدکننده‌ای نشان نداده است، و این شیوه در انتخاب بیمارانی که کنترل ضعیفی دارند استفاده می‌شود.

تشخیص‌های افتراقی

معمولاً به راحتی می‌توان آسم را از سایر بیماری‌هایی که باعث خس‌خس سینه و تنگی نفس می‌شوند افتراق داد. انسداد مجاری هوایی فوقانی توسط یک تومور یا ادم حنجره می‌تواند علائم آسم شدید را تقلید کند، اما معمولاً این بیماران با شکایت استریدور محدود به مجاری هوایی بزرگ مراجعه می‌کنند. تشخیص با مشاهده منحنی جریان - حجم تأیید می‌گردد. این منحنی، کاهش جریان دمی و نیز جریان بازدمی و برونکوسکوبی، محل تنگی مجاری هوایی فوقانی را نشان می‌دهد. خس‌خس سینه پایدار در منطقه خاصی از قفسه‌سینه نشان‌دهنده انسداد لومن برونش با یک جسم خارجی است. نارسایی بطن چپ ممکن است خس‌خس آسم را تقلید کند اما در این حالت، برخلاف آسم، در سمع قاعده ریه، کراکل سمع می‌گردد. اختلال عملکرد تارهای صوتی ممکن است آسم را تقلید کند و تصور می‌شود که یک سندرم اختلال تبدیلی نمایشی باشد.

پنومونی ائوزینوفیلی و واسکولیت سیستمیک شامل سندرم churg-strauss و پلی‌آرتریت ندوزا ممکن است با خس‌خس همراه باشند. معمولاً به راحتی می‌توان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) را از آسم افتراق داد زیرا علائم بیمار کمتر تغییر می‌کنند، هرگز به طور کامل از بین نمی‌روند، و انسداد مجاری هوایی بیمار در مواجهه با مواد

LABA را با هم دارند و استفاده از این اسپری‌ها تأثیر زیادی در کنترل آسم داشته است.

عوارض جانبی معمولاً عوارض جانبی آگونیست‌های β_2 استنشاقی مهم نیستند. شایع‌ترین عوارض جانبی که بیشتر در افراد مسن مشاهده می‌شوند عبارت‌اند از لرزش عضلانی و تپش قلب. به دلیل افزایش برداشت پتاسیم توسط سلول‌های عضلات اسکلتی، افت اندکی در غلظت پلاسمایی پتاسیم ایجاد می‌شود، اما این عارضه جانبی معمولاً از نظر بالینی اهمیتی ندارد.

تحمیل دارویی ایجاد تحمل یکی از مشکلات بالقوه مصرف طولانی‌مدت هرگونه داروی آگونیست است، اما به رغم تنظیم کاهشی^۲ گیرنده‌های β_2 ، پاسخ برونش‌ها به داروهای گشادکننده برونش کاهش نمی‌یابد زیرا تعداد این گیرنده‌ها در سلول‌های عضلات صاف مجاری هوایی بسیار زیاد است. برعکس، ماست سل‌ها به سرعت دچار تحمل می‌شوند، اما می‌توان با تجویز همزمان کورتیکواستروئیدهای استنشاقی از ایجاد تحمل در این سلول‌ها جلوگیری کرد.

ایمنی دارو ایمنی آگونیست‌های β_2 موضوع مهمی است. بین مرگ‌ومیر ناشی از آسم و مقدار مصرف SABA (آگونیست‌های کوتاه‌اثر) ارتباط وجود دارد، اما بررسی‌های دقیق نشان می‌دهند که افزایش مصرف SABA نشان‌دهنده عدم کنترل آسم و یک فاکتور خطرناک برای مرگ ناشی از آسم هستند. افزایش اندک در میزان مرگ‌ومیر ناشی از مصرف LABAs (آگونیست‌های طولانی‌اثر) به علت فقدان مصرف همزمان کورتیکواستروئیدهای استنشاقی است زیرا مصرف LABA باعث برطرف شدن التهاب زمینه‌ای نمی‌شود. این موضوع اهمیت تجویز همزمان کورتیکواستروئیدهای استنشاقی را با LABAs نشان می‌دهد، که به راحتی با تجویز یک اسپری ترکیبی برطرف می‌شود.

آنتی‌کولینرژیک‌ها آنتاگونیست‌های گیرنده موسکارینی

نحوه اثر اثر اصلی آگونیست‌های β_2 ، شل کردن عضلات صاف مجاری هوایی است، آگونیست‌های β_2 به صورت آنتاگونیست‌های عملکردی عمل کرده و باعث برطرف شدن و پیشگیری از انقباض عضلات صاف مجاری هوایی توسط عوامل منقبض‌کننده برونش می‌شوند. گشادکننده‌های برونش احتمالاً از این طریق بیشترین تأثیر خود را می‌گذارند. این داروها اثرات دیگری به غیر از اثر گشادکنندگی برونش دارند که ممکن است از نظر بالینی مفید باشد، از جمله مهار آزاد شدن میانجی‌ها از سلول‌های ماست سل، کاهش آگزودای پلاسمای و مهار فعال شدن اعصاب حسی. سلول‌های التهابی، گیرنده‌های کمی برای آگونیست‌های β_2 دارند، اما تعداد آنها به سرعت با فعال شدن آگونیست‌های β_2 کاهش می‌یابد به گونه‌ای که، برخلاف کورتیکواستروئیدها، هیچ گونه تأثیری بر سلول‌های التهابی مجاری هوایی نداشته و AHR را کاهش نمی‌دهند.

مصارف بالینی از آگونیست‌های β_2 معمولاً به منظور کاهش عوارض جانبی آنها به صورت استنشاقی استفاده می‌شود. طول مدت اثر آگونیست‌های کوتاه‌اثر β_2 (SABAs)، نظیر آلبوترول و تربوتالین، ۶-۳ ساعت است. اثر این داروها به سرعت شروع شده و بنابراین در صورت لزوم از آنها جهت برطرف کردن سریع علائم بیمار استفاده می‌شود. افزایش دوز SABAs نشان‌دهنده تحت کنترل نبودن آسم است. در صورتی که قبل از ورزش از این داروها استفاده شود، می‌توانند از EIA پیشگیری کنند. از نبولایزر یا spacer برای تجویز دوز بالای این داروها استفاده می‌شود. آگونیست‌های طولانی‌اثر (LABAs) β_2 عبارت‌اند از سالمتروپول و فورموتروپول، که طول مدت اثر هر دوی آنها بیش از ۱۲ ساعت است و ۲ بار در روز تجویز می‌شوند. مصرف LABAs جایگزین مصرف منظم SABAs شده است، اما از LABAs نباید بدون کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) استفاده کرد زیرا نمی‌توانند التهاب زمینه‌ای مجاری هوایی را کنترل کنند. به هر حال، در صورت اضافه کردن این داروها به درمان با ICS، کنترل آسم بهتر شده و تعداد موارد حملات آسم را کاهش می‌دهند و امکان کنترل آسم با دوز کمتری از کورتیکواستروئیدها فراهم می‌شود. این موضوع منجر به استفاده گسترده از اسپری‌هایی شده است که ترکیب ثابتی از یک کورتیکواستروئید و یک

1. short acting β_2 agonists

2. down regulation

نظیر ایپراتروپیوم بروماید از انقباض برونش‌ها در اثر تحریک اعصاب کولینرژیک و ترشح موکوس جلوگیری می‌کنند. تأثیر این داروها در درمان آسم بسیار کمتر از آگونیست‌های β_2 است، زیرا این داروها فقط از انقباض برونش‌ها در اثر رفلکس کولینرژیک جلوگیری می‌کنند، در حالی که آگونیست β_2 تمام مکانیسم‌های انقباض برونش‌ها را مهار می‌کنند. بنابراین از آنتی‌کولینرژیک‌ها شامل ایپراتروپیوم بروماید روزی یک بار فقط به عنوان یک گشادکننده برونش اضافی در بیمارانی که بیماری آنها با سایر داروهای استنشاقی قابل کنترل نیست استفاده می‌کنند. دوز بالای آنتی‌کولینرژیک را می‌توان توسط نبولایزر در درمان آسم حاد شدید تجویز نمود اما تجویز این داروها فقط باید زمانی صورت گیرد که آگونیست‌های β_2 تجویز شده باشند زیرا سرعت اثر آنها در گشادکردن برونش‌ها کمتر است. از آنجایی که جذب سیستمیک این داروها اندک یا هیچ است، عوارض جانبی مهمی ندارند. شایع‌ترین عارضه جانبی آنها خشکی دهان است؛ و در افراد مسن، احتباس ادراری و گلوکوم نیز ممکن است مشاهده شوند.

تئوفیلین از تئوفیلین قبلاً به صورت گسترده به عنوان یک گشادکننده برونش خوراکی استفاده می‌شد، به ویژه به علت ارزان قیمت بودن این دارو. اما امروزه مصرف این دارو به علت عوارض جانبی شایع آن و تأثیر بیشتر آگونیست‌های β_2 در گشادکردن برونش افت کرده است. اثر این دارو در گشادکردن برونش ناشی از مهار فسفودی‌استرازهای عضلات صاف مجاری هوایی است که باعث افزایش AMP حلقوی می‌شود. اما دوز لازم برای گشادکردن برونش باعث ایجاد عوارض جانبی شایعی می‌شود که عمدتاً ناشی از مهار فسفودی‌استراز هستند. شواهد زیادی نشان می‌دهند تئوفیلین در دوزهای پایین دارای اثرات ضدالتهابی است و این اثر احتمالاً از طریق مکانیسم‌های مولکولی مختلفی صورت می‌گیرد. تئوفیلین یک آنزیم کلیدی هسته سلول به نام هیستون داسنیلاز-۲ (HDAC2) را فعال می‌کند که اهمیت بسیار زیادی در خاموش کردن ژن‌های مسئول التهاب فعال دارد، و ممکن است عدم حساسیت به کورتیکواستروئید را در آسم شدید را کاهش دهد.

مصارف بالینی تئوفیلین خوراکی معمولاً به صورت

ترکیبات آهسته رهش، یک یا دوبار در روز تجویز می‌گردد. این روش نسبت به تجویز قرص‌های تئوفیلین، غلظت پلاسمایی پایدارتری ایجاد می‌کند. از این دارو ممکن است در بیماران مبتلا به آسم شدید که نیاز به ایجاد غلظت پلاسمایی $2-10 \text{ mg/dL}$ است، به عنوان یک گشادکننده برونش اضافی استفاده شود، هرچند تجویز این مقدار دارو با بروز عوارض جانبی همراه است. دوزهای کمتر تئوفیلین که غلظت پلاسمایی $10-15 \text{ mg/dL}$ ایجاد می‌کنند در کنار تجویز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی اثر هم‌افزایی داشته و به ویژه برای بیماران مبتلا به آسم شدید مفید هستند. در حقیقت، قطع مصرف تئوفیلین در این افراد باعث اختلال شدید در کنترل آسم می‌شود. این دارو در دوزهای پایین به خوبی تحمل می‌شود. قبلاً از آمینوفیلین وریدی (محلول نمک تئوفیلین) در درمان آسم شدید استفاده می‌شد اما امروزه SABAs استنشاقی جایگزین آن شده‌اند. SABAs استنشاقی تأثیر بیشتر و عوارض جانبی کمتری دارند. گاهی اوقات از آمینوفیلین (به صورت انفوزیون وریدی آهسته) در بیماران مبتلا به حمله شدید آسم که به درمان با دوز بالای SABAs مقاوم هستند استفاده می‌شود.

عوارض جانبی تئوفیلین خوراکی به خوبی جذب و عمدتاً در کبد غیرفعال می‌شود. عوارض جانبی این دارو با غلظت پلاسمایی آن در ارتباط است. اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی تئوفیلین در تعیین دوز صحیح آن مفید است. شایع‌ترین عوارض جانبی تئوفیلین عبارت‌اند از تهوع، استفراغ، و سردرد که ناشی از مهار فسفودی‌استراز هستند. دیورز و تپش قلب نیز ممکن است ایجاد شوند. آریتمی‌های قلبی، تشنج و مرگ نیز ممکن است به علت مهار گیرنده‌های آدنوزین در دوزهای بالا ایجاد شوند. عوارض جانبی تئوفیلین A1 با غلظت پلاسمایی آن در ارتباط است و به ندرت در غلظت‌های پلاسمایی زیر 10 mg/dL ایجاد می‌شود. تئوفیلین توسط سیتوکروم P450-اکسیداز از کبد متابولیزه می‌شود، در نتیجه داروهایی نظیر اریترومايسين و آلپورینول که CYP450 را مهار می‌کنند باعث افزایش غلظت پلاسمایی تئوفیلین می‌شوند. سایر داروها ممکن است با مکانیسم‌های دیگری باعث کاهش پاک‌سازی دارو شده و در نتیجه غلظت پلاسمایی آن را افزایش دهند (جدول ۳-۹۰).

نیز به واسطه فعال کردن نسخه برداری ایجاد می شود.

مصارف بالینی تا به امروز، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مؤثرترین داروها در کنترل آسم بوده و در درمان آسم با هر شدت و در هر سنی مفید هستند. این داروها معمولاً دوبار در روز تجویز می شوند، اما برخی از این داروها ممکن است در موارد خفیف و علامت دار آسم با یک بار در روز نیز مؤثر باشند. این داروها به سرعت علائم آسم را برطرف نموده و عملکرد ریه را ظرف چند روز بهبود می بخشد. این داروها نه تنها در جلوگیری از علائم آسم ناشی از ورزش و حملات شبانه آسم مؤثرند، بلکه در جلوگیری از حملات شدید آسم نیز مؤثر هستند. این داروها، AHR (واکنش دهی مفرط راه های هوایی) را کاهش می دهند، اما حداکثر اثر درمانی آنها نیاز به گذشت چند ماه درمان دارد. به نظر می رسد استفاده از این داروها در مراحل اولیه آسم از بروز تغییرات غیر قابل برگشت در عملکرد مجاری هوایی که در موارد آسم مزمن روی می دهد جلوگیری می کند. با قطع مصرف این داروها، کنترل آسم به تدریج مختل می گردد و این موضوع نشان می دهد که کورتیکواستروئیدهای استنشاقی التهاب و علائم آسم را سرکوب می کنند اما بیماری زمینه ای را از بین نمی برند. این داروها در حال حاضر خط اول درمان بیماران مبتلا به آسم پایدار هستند، اما در صورتی که قادر به کنترل علائم آسم نباشند، یک LABA به عنوان قدم بعدی به درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی اضافه می شوند.

عوارض جانبی عوارض جانبی موضعی این داروها عبارت اند از خشونت صدا (دیس فونی) و کاندیدیازیس دهان، که با استفاده از یک spacer بزرگ ممکن است کاهش یابند. در مورد عوارض جانبی سیستمیک این داروها به دنبال جذب از ریه ها نگرانی وجود دارد، اما بسیاری از مطالعات نشان داده اند که میزان عوارض جانبی سیستمیک این داروها ناچیز است (شکل ۷-۳۰۹). با تجویز بالاترین دوز توصیه شده، ممکن است غلظت ادراری و سرمی کورتیزول تا حدودی سرکوب گردد اما هیچ گونه شواهد قانع کننده ای مبنی بر اختلال در رشد کودکان یا پوکی استخوان در بزرگسالان با مصرف طولانی مدت این داروها مشاهده نشده است. در حقیقت، کنترل مؤثر آسم با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، موارد نیاز به تجویز کورتیکواستروئیدهای خوراکی و در نتیجه احتمال عوارض سیستمیک این داروها را کاهش می دهد.

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک

از کورتیکواستروئیدها (هیدروکورتیزون یا متیل پردنیزولون)

جدول ۳-۹ عواملی که بر پاک سازی (دفع) تنوفیلین تأثیر می گذارند

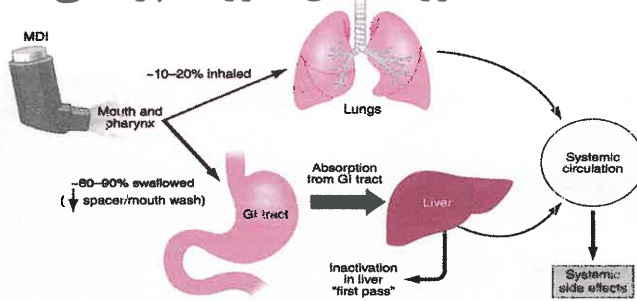
افزایش پاک سازی
● آلفای آنزیم (ریفامپسین، فلواریمتون، اتانول)
● سیگار کشیدن (دخانیت، ماری جوانا)
● رژیم های غذایی حاوی پروتئین زیاد و کربوهیدرات کم خردسالی
کاهش پاک سازی
● مهار آنزیم (سایمتیدین، اریتموپراسین، سمپروفلوکاسین، آلوپورینول، زیلون، زفیلوکاست)
● نارسایی احتقانی قلب
● بیماری کبد
● بنومونی
● عفونت ویروسی و واکسیناسیون
● رژیم غذایی پر کربوهیدرات
● سن بالا

درمان های کنترل کننده

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) تا به حال مؤثرترین کنترل کننده های آسم بوده اند و استفاده از این داروها در مراحل اولیه بیماری باعث ایجاد انقلابی در درمان آسم شده است.

نحوه اثر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مؤثرترین داروهای ضد التهابی مورد استفاده در درمان آسم هستند. این داروها تعداد سلول های التهابی و فعالیت آنها در مجاری هوایی را کاهش می دهند. این داروها تعداد آئوزینوفیل ها در مجاری هوایی و خلط و تعداد لنفوسیت های T فعال و ماست سل های سطحی را در مخاط مجاری هوایی کاهش می دهند. این اثرات مسئول کاهش AHR در درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی هستند.

مکانیسم مولکولی اثر کورتیکواستروئیدها شامل تأثیر بر مراحل مختلف فرایند التهاب است. اثر اصلی کورتیکواستروئیدها، خاموش کردن عمل نسخه برداری از ژن های فعالی است که پروتئین های التهابی نظیر سیتوکین ها، کموکین ها، مولکول های چسبندگی، و آنزیم های التهابی را کدگذاری می کنند. مکانیسم این اثرات عبارت اند از مهار فاکتورهای مسئول نسخه برداری شامل NFκB، اما مکانیسم اصلی عبارت است از فراخوانی آنزیم هیستون داستیلاز-۲ (HDAC2) به کمپلکس ژن مسئول التهاب که مانع استیلایون هیستون همراه با افزایش نسخه برداری از ژن می شود. کورتیکواستروئیدها عوامل ضد التهابی نظیر پروتئین کیناز فسفاتاز-۱ فعال شده توسط میتوزن (MAP) را فعال کرده و بیان گیرنده های β_2 را نیز افزایش می دهند. بیشتر عوارض جانبی متابولیک و غددی کورتیکواستروئیدها



شکل ۷-۳۰ فارماکوکینتیک کورتیکواستروئیدهای استنشاقی. G1، سیستم گوارشی؛ MDI، اسپری استنشاق دارو در دوز مشخص.

آنها با دوز کم کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کنترل نمی‌شود مفید هستند (گرچه تأثیر این داروها کمتر از LABAs است). این داروها یک یا دوبار در روز به صورت خوراکی تجویز شده و به خوبی تحمل می‌شوند. برخی بیماران به آنتی‌لکوترین‌ها بهتر از بقیه بیماران پاسخ می‌دهند، اما این موضوع ارتباطی با تفاوت‌های ژنتیکی در مسیر لکوترین ندارد.

کرومون‌ها^۲ کرومولین سدیم و نندوکرومیل سدیم داروهای کنترل‌کننده آسم هستند که به نظر می‌رسد مانع فعال شدن ماست‌سل‌ها و اعصاب حسی شده و در نتیجه در مهار آسم ناشی از عوامل محرک نظیر آسم ناشی از ورزش، و علائم ناشی از دی‌اکسیدگوگرد و آلرژن‌ها مؤثر هستند. کرومون‌ها به دلیل طول مدت اثر کوتاهی که دارند (حداً ۴ بار در روز از راه استنشاقی تجویز می‌شوند)، تأثیر نسبتاً ناچیزی در کنترل درازمدت آسم دارند. این داروها بسیار بی‌خطر هستند و هرچند قبلاً در درمان آسم کودکان پرطرفدار بودند، اما امروزه برای این گروه هم بیشتر از دوز کم کورتیکواستروئیدهای استنشاقی استفاده می‌شود زیرا تأثیر آنها بیشتر و خطر آنها کمتر است.

درمان‌های بدون استروئید در آن دسته از بیماران مبتلا به آسم شدید که در اثر مصرف کورتیکواستروئیدهای خوراکی دچار عوارض جانبی جدی شده‌اند، از داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی برای کاهش نیاز به کورتیکواستروئیدهای خوراکی استفاده شده است. از متوترکسات، سیکلوسپورین A، آزاتیوپرین، طلا، و گاماگلوبولین وریدی به عنوان درمان‌های بدون استروئید استفاده شده است، اما هیچ‌کدام از این داروها در درازمدت مؤثر نبوده و با عوارض جانبی نسبتاً بالایی همراه هستند.

داروهای ضد omalizumab IgE یک آنتی‌بادی مهارکننده است که بدون اتصال به IgE چسبیده روی سلول‌ها، IgE‌های آزاد گردش خون را خنثی می‌کند؛

به صورت داخل وریدی جهت درمان آسم حاد شدید استفاده می‌کنند، گرچه چندین مطالعه در حال حاضر نشان می‌دهند که کورتیکواستروئیدهای خوراکی به همان اندازه مؤثر بوده و تجویز آنها راحت‌تر است. در درمان حملات حاد آسم یک دوره کورتیکواستروئیدهای خوراکی (معمولاً پردنیزون یا پردنیزولون ۴۵-۳۰ mg به مدت ۱۰-۵ روز) تجویز می‌شود. نیازی به کم کردن تدریجی دوز داروها وجود ندارد. تقریباً ۱٪ بیماران مبتلا به آسم نیاز به درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدهای خوراکی دارند؛ حداقل دوزی که می‌تواند علائم بیماری را کنترل کند باید تعیین گردد. عوارض جانبی سیستمیک عبارت‌اند از چاقی تنه‌ای، کبودشدگی، پوکی استخوان، دیابت، هیپرتانسیون، زخم معده، میوپاتی پروگزیمال، افسردگی، و آب مروارید، که در صورت شدید بودن این عوارض باید مصرف دارو قطع گردد. در صورت نیاز به درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدهای خوراکی، باید میزان تراکم استخوان‌ها به گونه‌ای تنظیم گردد که بتوان در صورت کاهش تراکم استخوان‌ها پیش‌گیری با بی‌فسفونات‌ها یا استروژن را در زنان یائسه شروع کرد. گاهی اوقات در بیمارانی که قادر به تحمل کورتیکواستروئیدهای سیستمیک نیستند، تریامسینولون استونید به صورت داخل عضلانی تجویز می‌گردد، اما میوپاتی پروگزیمال یکی از عوارض اصلی درمان با این دارو است.

آنتی‌لکوترین‌ها - سیستمینیل - لکوترین‌ها، منقبض‌کننده‌های قوی برونش‌ها هستند. این مواد با فعال کردن گیرنده‌های $cys-LT_1$ باعث نشت از عروق ریز، و افزایش التهاب ائوزینوفیلیک می‌شوند. این میانجی‌های التهابی عمدتاً از ماست‌سل‌ها و به میزان کمتر توسط ائوزینوفیل‌ها تولید می‌شوند. داروهای آنتی‌لکوترین نظیر مونته‌لوکاست^۱، گیرنده‌های $cys-LT_1$ را مهار کرده و اثرات بالینی مفیدی در بیماران مبتلا به آسم ایجاد می‌کنند. تأثیر این داروها در کنترل آسم کمتر از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی است و تأثیر کمتری بر التهاب مجاری هوایی دارند، اما به عنوان داروی کمکی در درمان بیمارانی که آسم

1. montelukast

2. cromones

ویژگی	کنترل شده (همه موارد)	بخشی کنترل شده (partly controlled)	غیر کنترل شده
علائم روزانه محدودیت فعالیتها	هیچ (≥ 2 بار در هفته)	< 2 بار در هفته	سه یا بیشتر حالات از مواردی که بخشی کنترل شده
علائم شبانه / بیدار شدن از خواب	هیچ	هر کدام	
نیاز به برطرف ساز / درمان نجات بخش عملکرد دیوی (FEV1 یا PEF)	هیچ (≥ 2 بار در هفته) طبیعی	< 2 بار در هفته	
		$> 80\%$ پیش بینی شده یا بهترین حال فردی (اگر مورد شناخت باشد)	

اختصارات: FEV1، حجم بازدمی یا فشار در ثانیه؛ PEF، حداکثر جریان بازدمی.

در نتیجه، این داروها واکنش های با واسطه IgE را مهار می کنند. نشان داده شده است که این داروها تعداد حملات آسم را در بیماران مبتلا به آسم شدید کاهش داده و سبب بهبود کنترل آسم می شوند. گرچه این داروها بسیار گران قیمت هستند و فقط برای بیمارانی که علی رغم حداکثر دوز اسپری، آسم آنها کنترل نشده است و حاوی IgE های گردشی هستند مناسب است. بیماران ۳-۴ ماه تحت درمان آزمایشی قرار می گیرند تا تأثیر این داروها مشخص شود. omalizumab به صورت زیر جلدی هر ۲-۴ هفته یک بار تجویز شده و به نظر می رسد عوارض جانبی مهمی ندارد. اما گاه آنافیلاکسی رخ می دهد.

ایمونوتراپی ایمنی درمانی اختصاصی با استفاده از تزریق عصاره گرده ها یا مایت و گردوغبار خانه تأثیر زیادی در کنترل آسم نداشته و ممکن است باعث آنافیلاکسی شود. عوارض جانبی با تجویز زیر زبانی این مواد کاهش می یابد. به دلیل عدم وجود تأثیر بالینی در اکثر روش های درمان آسم، استفاده از ایمونوتراپی توصیه نمی شود.

درمان های جایگزین درمان های غیر دارویی شامل هیپنوتیزم، طب سوزنی، کایروپراکتیک، کنترل تنفس، یوگا، و غدد درمانی^۱ ممکن است مورد پسند برخی بیماران باشند. اما، کارایی این روش ها در هیچ مطالعه ای مشاهده نشده است و بنابراین توصیه نمی شوند. البته، این روش ها اثرات تخریبی نداشته و می توان مادامی که از روش های دارویی استفاده می شود از آنها استفاده کرد.

درمان های آینده با توجه به تأثیر زیاد درمان های حال حاضر شامل کورتیکواستروئیدها و آگونیست های β_2 در اکثر بیماران، کشف داروهای جدید بسیار مشکل است. هر چند، در بیماران مقاوم به درمان که در اثر مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک دچار عوارض جانبی

شده اند نیاز به درمان های جدید وجود دارد. به غیر از آنتی لکوترین ها که اثرات نسبتاً ضعیفی دارند، آنتاگونیست های میانجی های اختصاصی هیچ تأثیری در درمان آسم نداشته یا تأثیر کمی دارند. این موضوع نشان دهنده احتمال دخالت میانجی های متعدد در ایجاد آسم می باشد. مهارکننده آنتی بادی علیه IL-5 ممکن است حملات بیماران مبتلا به خلط آئوزینوفیلی را با وجود مصرف دوز بالای کورتیکواستروئید کاهش دهد، در حالی که آنتی بادی علیه TNF α در درمان آسم شدید مؤثر نیست. مهارکننده های فسفودی استراز-۴، NF κ B، MAP کیناز، p38، و داروهای ضد التهابی در دست بررسی هستند. این داروها که بر روی مسیرهای انتقال پیام مشترک در بسیاری از سلول ها تأثیر می کنند، احتمالاً به دلیل عوارض جانبی لازم است به صورت استنشاقی تجویز شوند. ایمونوتراپی های مؤثرتر و کم خطرتر که از قطعات پپتیدی آلرژن های سلول های T یا واکنش دهنده DNA استفاده می کنند در دست بررسی هستند. محصولات باکتری ها نظیر CPG الیگونوکلو تیدها که ایمنی با واسطه سلول های TH1 یا سلول های T تنظیم کننده را تحریک می کنند نیز در حال حاضر در دست بررسی هستند.

درمان آسم مزمن

چندین هدف در درمان آسم مزمن وجود دارد (جدول ۲-۳۰۹). در ابتدا لازم است تشخیص آسم به صورت عینی با استفاده از اسپرومتری یا اندازه گیری PEF در منزل اثبات گردد. از عوامل محرکی که باعث بدتر شدن کنترل آسم می شوند نظیر آلرژن ها یا عوامل شغلی باید اجتناب کرد، در حالی که محرک هایی نظیر ورزش و دود که باعث علائم موقت می شوند نشان دهنده ضرورت درمان قوی تر هستند. برای کنترل آسم ضروری است علائم، شب بیداری، نیاز به

				OCS
			LABA	LABA
		LABA	ICS High dose	ICS High dose
	ICS Low dose	ICS Low dose		
Short-acting β_2 -agonist as required for symptom relief				
Mild intermittent	Mild persistent	Moderate persistent	Severe persistent	Very severe persistent

شکل ۸-۳۰۹ رویکرد قدم به قدم در درمان آسم براساس شدت آسم و توانایی کنترل علائم. ICS، کورتیکواستروئید استنشاقی؛ LABA، آگونیست‌های β_2 طولانی اثر؛ OCS، کورتیکواستروئید خوراکی.

اسپری برطرف‌کننده علائم، محدودیت فعالیت، و عملکرد ریه (جدول ۴-۳۰۹). پیشگیری از عوارض جانبی داروها مهم هستند چندین تست برای ارزیابی کمی کنترل آسم نظیر AQLQ و ACT وجود دارد.

درمان قدم به قدم بیماران مبتلا به آسم خفیف و متناوب تنها نیاز به درمان با آگونیست‌های کوتاه‌اثر β_2 دارند (شکل ۸-۳۰۹). اما به هر حال، استفاده از داروهای راحتی بخش بیش از ۳ بار در هفته نشان‌دهنده نیاز به کنترل منظم آسم دارد. درمان انتخابی برای تمام بیماران تجویز یک کورتیکواستروئید استنشاقی دوبار در روز است. در ابتدا معمولاً درمان با دوز متوسط (مثلاً بکلومتازون دی‌پروپیونات (BDP) ۲۰۰ μ g دوبار در روز یا معادل آن) شروع می‌شود و در صورت کنترل علائم پس از سه ماه درمان، دوز دارو کاهش می‌یابد. در صورت عدم کنترل علائم، باید یک LABA به رژیم درمانی اضافه شود. راحت‌ترین روش استفاده از اسپری ترکیبی است. دوز داروها براساس نیاز به استفاده از اسپری نجات‌دهنده تنظیم می‌گردد. از تتوفیلین با دوز کم یا یک آنتی‌لکوترین نیز می‌توان استفاده کرد اما تأثیر این داروها کمتر از LABA است. در بیماران مبتلا به آسم شدید، دوز کم تتوفیلین خوراکی نیز مفید است و در صورت تنگی غیرقابل برگشت مجاری هوایی می‌توان از تیوتروپیم برومید که یک داروی آنتی‌کولینرژیک طولانی اثر است استفاده کرد. در صورت عدم کنترل آسم با حداکثر دوز استنشاقی توصیه شده، باید مصرف دارو توسط بیمار و تکنیک اسپری را بررسی نمود. در این بیماران ممکن است لازم باشد درمان نگهدارنده با یک کورتیکواستروئید خوراکی انجام شود و باید از کمترین دوزی که علائم بیمار را برطرف می‌کند استفاده شود. گاهی اوقات می‌توان در بیماران آسمی وابسته به استروئید که هنوز

دچار علائم آسم هستند از omalizumab استفاده کرد. در صورت کنترل آسم، باید دوز دارو را تا رسیدن به کمترین دوزی که علائم بیمار را کنترل می‌کند به تدریج کاهش داد. **آموزش** باید به بیماران مبتلا به آسم طرز مصرف دارو و تفاوت بین درمان‌های کنترل‌کننده و نجات‌بخش آموزش داده شود. آموزش سبب همکاری بیمار به ویژه در درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی می‌شود. باید به تمام بیماران آموزش داد تا از اسپری خود به صورت صحیح استفاده کنند. به این بیماران به ویژه باید علائم حمله آسم و نحوه درمان آن آموزش داده شود. نشان داده شده است که استفاده از طرح‌های درمانی نوشته شده سبب کاهش کنترل بیمار در بیمارستان و مرگ‌ومیر بیماران بزرگسال و کودکان می‌شود این موضوع به ویژه در مورد بیماران مبتلا به آسم ناپایدار که دچار حملات مکرر آسم می‌شوند صدق می‌کند.

آسم شدید حاد

حملات آسم ترسناک بوده و ممکن است تهدیدکننده حیات باشند. یکی از اهداف اصلی درمان کنترل‌کننده، پیشگیری از حملات آسم است؛ از این نظر، ICS و اسپری‌های ترکیبی بسیار مؤثرند.

تظاهرات بالینی

بیماران از احساس سنگینی قفسه سینه، خس‌خس سینه، و تنگی نفس که با اسپری‌های نجات‌بخش معمولی به طور کل یا نسبی برطرف نمی‌شوند شکایت دارند. در حملات شدید آسم، ممکن است تنگی نفس بیمار به قدری شدید باشد که قادر به گفتن یک جمله کامل نبوده و سیانوز داشته باشند. در معاینه این بیماران معمولاً افزایش تهویه، پرهوایی ریه‌ها، و تاکی‌کاردی وجود دارد. ممکن است نبض متناقض وجود داشته باشد. نبض متناقض به ندرت علامت بالینی مفیدی است. افت شدیدی در پارامترهای اسپیرومتری و PEF مشاهده می‌شود. در بررسی گازهای خون شریانی، معمولاً هیپوکسی و کاهش PaCO_2 به دلیل هیپرونتیلیسیون وجود دارد. طبیعی بودن PaCO_2 یا افزایش PaCO_2 نشان‌دهنده قریب‌الوقوع بودن نارسایی تنفسی هستند و نیاز به کنترل و درمان فوری دارند. معمولاً در عکس قفسه سینه یافته‌ای وجود ندارد، اما ممکن است پنومونی یا پنوموتوراکس مشاهده شود.

۱. جذب سیستمیک کورتیکواستروئیدهای استنشاقی از مخاط دهان را می‌توان با شستن دهان بعد از مصرف دارو یا استفاده از محفظه (spacer) کاهش داد - م.

اکسیژن با غلظت بالا باید از طریق ماسک صورت جهت دستیابی به اشباع اکسیژن بالای ۹۰٪ تجویز گردد. تجویز دوز بالای آگونیست‌های استنشاقی β_2 کوتاه‌اثر از طریق اسپری بادوز معین با یک spacer یا از طریق نبولایزر، اساس درمان را تشکیل می‌دهد. در بیماران شدیداً بدحال که با خطر نارسایی تنفسی قریب‌الوقوع مواجه‌اند، آگونیست‌های β_2 به صورت وریدی تجویز می‌شوند. در صورت عدم مشاهده پاسخ رضایت‌بخش به آگونیست‌های β_2 به تنهایی، ممکن است یک آنتی‌کولینرژیک استنشاقی به درمان اضافه شود. در بیماران مقاوم به درمان استنشاقی، انفوزیون آهسته آمیnofیلین ممکن است مؤثر باشد، اما در صورتی که بیمار اخیراً تحت درمان با تتوفیلین خوراکی بوده است لازم است سطح خونی تتوفیلین کنترل گردد. اضافه کردن سولفات منیزیم از راه وریدی یا از طریق نبولایزر مؤثر بوده و به خوبی تحمل می‌شود، اما به صورت روتین توصیه نمی‌شود. در صورت قریب‌الوقوع بودن نارسایی تنفسی و طبیعی شدن یا افزایش PaCO_2 باید لوله تراشه برای بیمار گذاشته شود. در صورت بروز نارسایی تنفسی بیمار باید لوله‌گذاری شده و تهویه مکانیکی شروع شود. این بیماران ممکن است در صورت عدم پاسخ به گشادکننده‌های معمول برونش، از تجویز یک داروی بیهوش‌کننده نظیر هالوتان سود ببرند. از تجویز داروهای آرام‌بخش باید خودداری کرد زیرا ممکن است تهویه بیمار را تضعیف کنند. از آنتی‌بیوتیک‌ها نباید استفاده کرد مگر علائم پنومونی وجود داشته باشد.

ملاحظات خاص

آسم مقاوم به درمان اگرچه آسم اکثر بیماران را می‌توان به آسانی با تجویز داروهای مناسب کنترل نمود، اما کنترل آسم در درصد کمی از بیماران (تقریباً ۵ تا ۱۰٪ آسمی‌ها) علی‌رغم تجویز حداکثر مقدار درمان استنشاقی، مشکل است. برخی از بیماران نیاز به درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدهای خوراکی دارند. در درمان این بیماران، باید به بررسی و اصلاح مکانیسم‌هایی که ممکن است باعث تشدید آسم شوند پرداخت. دو نوع آسم مقاوم به درمان وجود دارد: در برخی بیماران علی‌رغم درمان مناسب، علائم بیمار همچنان وجود دارند و عملکرد ریه بیمار بد است، در حالی که در سایر بیماران، عملکرد ریه طبیعی یا تقریباً طبیعی است اما گاه‌گاه دچار حملات شدید آسم می‌شوند که گاهی اوقات تهدیدکننده حیات هستند.

مکانیسم‌ها شایع‌ترین دلیل عدم کنترل آسم، عدم مصرف داروها به‌ویژه کورتیکواستروئیدهای استنشاقی توسط بیمار است. دلیل عدم همکاری بیمار در مصرف این داروها عبارت‌اند از عدم مشاهده بهبودی بالینی فوری یا نگرانی از عوارض جانبی این داروها. کنترل مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی توسط بیمار مشکل است زیرا هیچ‌گونه روشی برای اندازه‌گیری سطح پلاسمایی این داروها وجود ندارد. ولی کسر ترشعی NO ایجاد شده (FeNO) ممکن است این مشکل را مرتفع نماید. همکاری بیمار با تجویز ترکیب این داروها با LABA که سبب برطرف شدن علائم بیمار می‌شوند بهبود می‌یابد. مصرف کورتیکواستروئیدهای خوراکی توسط بیمار را می‌توان با اندازه‌گیری سرکوب کورتیزول پلازما و غلظت پلاسمایی مورد انتظار پردنیزون/پردنیزولون بررسی نمود. چندین عامل کنترل آسم را دشوار می‌کنند، که شامل تماس با سطح بالای آلرژن‌ها در محیط یا عوامل ناشناخته شغلی می‌باشند. رینوسینوزیت شدید کنترل آسم را دشوار می‌کند؛ بیماری مجاری هوایی فوقانی باید به طور جدی درمان شود. داروهایی نظیر مهارکننده‌های گیرنده بتا۱درنرژیک، اسپرین، و سایر مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) ممکن است سبب تشدید آسم شوند. برخی زنان قبل از قاعدگی حمله آسم شدید را تجربه می‌کنند که به درمان با کورتیکواستروئیدها مقاوم بوده و نیازمند درمان با پروژسترون یا فاکتورهای آزادکننده گنادوتروپین هستند. برخی بیماری‌های سیستمیک کنترل آسم را با مشکل مواجه می‌کنند، اما پرکاری یا کم‌کاری غده تیروئید علائم آسم را افزایش می‌دهد و در صورت شک به آنها باید بررسی از این نظر بعمل آید.

در بررسی بیوپسی برونش در آسم مقاوم به درمان برخی بیماران الگوی مشخص التهاب ائوزینوفیلیک را نشان می‌دهند، در حالی که سایر بیماران الگوی التهاب نوتروفیلیک را نشان می‌دهند. ممکن است تعداد سلول‌های TH1 ، TH17 لنفوسیت‌های CD8 بیان $\text{TNF-}\alpha$ در مقایسه با آسم خفیف افزایش یافته باشد. تغییرات ساختمانی مجاری هوایی شامل فیبروز، تشکیل عروق جدید، و ضخیم‌شدگی عضلات صاف مجاری هوایی در این بیماران شایع‌تر هستند.

آسم مقاوم به کورتیکواستروئید تعداد کمی از بیماران مبتلا به آسم پاسخ خوبی به درمان با کورتیکواستروئیدها نمی‌دهند و ممکن است به اختلالات

داشته باشند. به این بیماران باید نحوه تزریق زیرجلدی ایی نفرین آموزش داده شود و همواره باید کارت هشدار پزشکی همراه خود داشته باشند.

درمان آسم مقاوم به درمان

طبق تعریف، کنترل آسم مقاوم به درمان مشکل است. مصرف دارو و نحوه استفاده صحیح از اسپری باید بررسی شده و هرگونه عامل تحریک کننده زمینه‌ای برطرف گردد در برخی بیماران تجویز دوز کم توفیلین مفید است و قطع مصرف توفیلین در این بیماران باعث حمله آسم می‌شود. اکثر این بیماران نیاز به درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدهای خوراکی دارند و باید دوز دارو تا رسیدن به حداقل دوزی که علایم بیمار را کنترل می‌کند کاهش یابد. درمان‌های عاری از استروئید به ندرت مؤثرند. در برخی بیماران مبتلا به آسم آلرژیک، omalizumab مؤثر است، به ویژه در موارد حملات مکرر آسم. برخی شواهد نشان می‌دهند داروهای ضد TNF در آسم شدید مؤثر نیستند و نباید مصرف شوند. تعداد معدودی از بیماران از انفوزیون آگونیست‌های β_2 سود می‌برند. در این بیماران باید از درمان‌های جدید استفاده کرد، که در حال حاضر به صورت نامتناسب برای ایجاد سلامت مصرف می‌شود.

آسم حساس به اسپرین درصد کمی از بیماران مبتلا به آسم (۵-۱٪) با مصرف اسپرین و سایر مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز دچار حمله آسم می‌شوند، هرچند این حالت بیشتر در بیماران مبتلا به آسم شدید و بیماری‌هایی که سابقه بستری‌های مکرر در بیمارستان دارند روی می‌دهد. آسم حساس به اسپرین نوع شناخته شده‌ای از آسم است که بیماران مبتلا مدت طولانی قبل از بروز آسم دچار رینیت بوده و پولیپ بینی داشته‌اند، این افراد فاقد اتوپپی بوده و دچار آسم با شروع دیررس هستند. اسپرین حتی با دوزهای کم، سبب تحریک آبریزش بینی، خارش و قرمزی ملتحمه، گرگرفتگی صورت، و خس خس سینه می‌شود. در این افراد یک استعداد ژنتیکی برای تولید مقدار زیادی سیستئینیل - لکوترین‌ها همراه با پلی مورفیسم عملکردی سیس - لکوترین C_4 سنتتاز وجود دارد. آسم با مهار آنزیم COX تحریک شده و حتی با قطع مصرف این داروها ادامه می‌یابد. از مصرف تمام مهارکننده‌های غیرانتخابی COX باید خودداری کرد و در

مولکولی مختلفی مبتلا باشند که مانع از اثر ضدالتهابی کورتیکواستروئیدها می‌شود. مقاومت کامل به کورتیکواستروئیدها فوق العاده نادر است و در کمتر از یک نفر از هر هزار بیمار مبتلا به آسم مشاهده می‌شود. مقاومت کامل به کورتیکواستروئیدها به صورت عدم پاسخ به دوز بالای پردنیزون / پردنیزولون خوراکی (40mg در عرض ۲ هفته) در مقایسه با دارونما (پلاسیبو) تعریف می‌شود. کاهش پاسخ به کورتیکواستروئیدها شایع تر است و نیاز به تجویز کورتیکواستروئیدهای خوراکی دارد (آسم وابسته به کورتیکواستروئید). در تمام بیماری‌هایی که پاسخ خوبی به کورتیکواستروئیدها نمی‌دهند، پاسخ مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های در گردش به اثرات ضدالتهابی کورتیکواستروئیدها در محیط آزمایشگاهی و سفیدشدن پوست در پاسخ به کورتیکواستروئیدهای موضعی کاهش یافته است. در این زمینه چند مکانیسم مطرح شده‌اند از جمله افزایش فاکتور نسخه‌برداری AP-1، افزایش شکل چسبیده گیرنده β -GR (گلوکوکورتیکوئید، استیلایسون غیرطبیعی هیستون در پاسخ به کورتیکواستروئیدها، اختلال در تولید IL-10، و کاهش فعالیت هیستون داستیلاز ۲ (همانند COPD). این مشاهدات نشان می‌دهند که مکانیسم‌های مقاومت به کورتیکواستروئیدها ناهمگون هستند. این که این مکانیسم‌ها به علل ژنتیکی بستگی دارند یا نه نیاز به انجام مطالعات بیشتر دارد.

آسم شکننده عملکرد ریه برخی بیماران مبتلا به آسم علی‌رغم درمان مناسب متغیر است. در برخی بیماران الگوی پایداری از تنوع در عملکرد ریه مشاهده می‌شود که نیاز به تجویز کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا گاهی اوقات، انفوزیون مداوم آگونیست‌های β_2 دارد (آسم شکننده تیپ I)، در حالی که در سایر بیماران عملکرد ریه به‌طور کلی طبیعی یا تقریباً طبیعی است اما عملکرد ریه به صورت ناگهانی و غیرمنتظره کاهش یافته و منجر به فوت بیمار می‌شود (آسم شکننده تیپ II). از آنجایی که بیماران مبتلا به آسم شکننده تیپ II پاسخ خوبی به درمان با کورتیکواستروئید نمی‌دهند، درمان این بیماران مشکل است و حمله آسم در این بیماران با گشادکننده‌های استنشاقی برونش برطرف نمی‌شود. مؤثرترین درمان، تزریق ایی نفرین زیرجلدی است و نشان می‌دهد که حمله آسم احتمالاً به دلیل بروز آنافیلاکسی موضعی در مجاری هوایی همراه با تورم این مجاری است. ممکن است برخی از این بیماران به غذاهای خاصی آلرژی

این داروها وجود ندارد.

سیگار کشیدن

تقریباً ۲۰٪ افراد مبتلا به آسم سیگار می‌کشند، که می‌تواند به چند روش اثرات سوئی بر آسم داشته باشد. بیماری آسم در این افراد شدیدتر است، موارد بستری در بیمارستان در این افراد بیشتر اتفاق می‌افتد، افت عملکرد ریه در این افراد سریع‌تر است، و خطر مرگ و میر ناشی از آسم در این افراد بیشتر از آسمی‌های غیرسیگاری است. شواهد نشان می‌دهند که سیگار با کاهش HDAC2 با اثرات ضدالتهابی کورتیکواستروئیدها تداخل داشته و نیاز به دوز بالاتری از داروها جهت کنترل آسم ایجاد می‌کند. قطع مصرف سیگار سبب بهبود عملکرد ریه‌ها شده و مقاومت به استروئیدها را برطرف می‌کند؛ لذا به این بیماران باید به شدت توصیه کرد که مصرف سیگار خود را قطع کنند. برخی بیماران با قطع مصرف سیگار دچار حمله آسم می‌شوند که این امر، حاصل نرسیدن اکسید نیتریک موجود در دود سیگار است (که اثر گشادکنندگی بر برونش دارد).

جراحی

در صورتی که آسم به خوبی تحت کنترل باشد هیچ منعی برای بیهوشی عمومی و لوله‌گذاری نای وجود ندارد. به دلیل سرکوب غده فوق کلیه، بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئیدهای خوراکی باید بلافاصله قبل از جراحی دوز زیادی از کورتیکواستروئید خوراکی دریافت کنند. بیمارانی که مقدار FEV₁ آنها کمتر از ۸۰٪ طبیعی است نیز باید قبل از جراحی یک دوز کورتیکواستروئید دریافت کنند. به دلیل خطر بالای عفونت و تأخیر در ترمیم زخم، انجام عمل جراحی در بیمارانی که تحت درمان نگهدارنده با کورتیکواستروئیدها با دوز بالا هستند ممنوع است.

آسپرژیلوس برونکوپولمونری

آسپرژیلوس برونکوپولمونری (BPA) بیماری نادری است که در نتیجه واکنش آلرژیک ریه‌ها به استنشاق هاگ‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس و گاهی اوقات سایر گونه‌های آسپرژیلوس ایجاد می‌شود. تست پوستی prick نسبت به آ. فومیگاتوس همواره مثبت است، در حالی که سطح سرمی آسپرژیلوس یا کم است یا غیرقابل تشخیص است. به طور مشخص، ار تشاح ائوزینوفیل‌ها در ریه‌ها به ویژه لوب‌های فوقانی ریه‌ها وجود دارد. با انسداد مجاری هوایی توسط توپ‌های موکوییدی غنی از ائوزینوفیل‌ها، بیماران لخته‌های قهوه‌ای رنگ و گاهی خلط خونی دفع می‌کنند. در صورت عدم درمان BPA با کورتیکواستروئیدها، مجاری هوایی بیمار به ویژه مجاری

صورت نیاز به مصرف مسکن ضدالتهابی می‌تواند با اطمینان از مهارکننده‌های انتخابی COX-2 استفاده کرد. آسم حساس به آسپرین به درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی پاسخ می‌دهد. گرچه آنتی‌لکوترین‌ها در این بیماران مؤثرند اما تأثیر آنها در این موارد بیشتر از تأثیر آنها در درمان آسم آلرژیک نیست. گاهی اوقات باید حساسیت‌زدایی از آسپرین انجام شود اما این عمل باید فقط در مراکز تخصصی انجام شود.

آسم در افراد مسن

آسم ممکن است در هر سنی از جمله افراد مسن شروع شود. در این موارد، اصول درمان مشابه سایر موارد آسم است، اما باید به اثرات جانبی داروها از جمله لرزش ناشی از آگونیست‌های β_2 و عوارض جانبی سیستمیک کورتیکواستروئیدهای استنشاقی توجه کرد. بیماری‌های هم‌زمان در این گروه سنی شایع‌تر هستند و باید به موضوع تداخلات دارویی با داروهایی نظیر مهارکننده β_2 ، مهارکننده COX، و عواملی که بر روی متابولیسم تتوفیلین اثر می‌گذارند توجه کرد. شیوع COPD در افراد مسن بیشتر است و ممکن است هم‌زمان با آسم وجود داشته باشد. یک دوره درمان با کورتیکواستروئیدهای خوراکی در مشخص کردن پاسخ آسم به کورتیکواستروئیدها بسیار مفید است.

حاملگی

تقریباً یک‌سوم بیماران باردار مبتلا به آسم در طی بارداری بهبود می‌یابند، آسم در یک‌سوم دیگر از این بیماران بدتر شده و در یک‌سوم باقی‌مانده بدون تغییر باقی می‌ماند. کنترل مناسب آسم اهمیت دارد زیرا عدم کنترل آسم ممکن است اثرات سوئی بر تکامل جنین داشته باشد. نگرانی در مورد احتمال تأثیر داروهای ضدآسم بر روی جنین سبب عدم مصرف دارو توسط مادر باردار می‌شود. امروزه بی‌خطر بودن (ترا توژنیک نبودن) داروهایی که سال‌هاست از آنها برای درمان آسم استفاده می‌شود مشخص شده است. این داروها عبارت‌اند از آگونیست‌های کوتاه‌اثر β_2 ، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، و تتوفیلین. در مورد بی‌خطر بودن داروهای جدید نظیر LABAs، آنتی‌لکوترین‌ها، و داروهای ضد IgE اطلاعات کمتری در دسترس است. در صورت نیاز به مصرف کورتیکواستروئید خوراکی، بهتر است از پردنیزون به جای پردنیزولون استفاده شود، زیرا پردنیزون نمی‌تواند توسط کبد جنین به پردنیزولون فعال تبدیل شده، لذا از جنین در برابر اثرات سیستمیک کورتیکواستروئید محافظت می‌کند. در صورت شیردهی، منعی برای مصرف

هوایی مرکزی دچار برونشکتازی می شوند. آسم این بیماران با تجویز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کنترل می شود اما در صورت تشدید علایم بیمار یا وجود سایه ریوی باید یک دوره کورتیکواستروئید خوراکی تجویز گردد. درمان با داروی ضدقارچ خوراکی ایتراکونازول در پیش گیری از حملات آسم در این بیماران مفید است.

پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت و ارتشاحات ریوی همراه با ائوزینوفیلی

Praveen Akuthota
Michael E. Wechsler

پنومونیت افزایش حساسیتی

مقدمه و تعریف

پنومونیت افزایش حساسیتی (HP)، را که آلوتولیت برونزاد نیز می گویند یک بیماری ریوی است که به دلیل تماس استنشاقی با انواعی از آنتی ژن ها، منجر به پاسخ التهابی آلوتول ها و مجاری هوایی کوچک می شود. تظاهرات عمومی مانند تب و خستگی می تواند با علایم تنفسی همراه باشد. همچنین حساسیت به آنتی ژن استنشاق شده که با IgG خاصی در جریان خون مشخص می شود برای ایجاد HP ضروری است، حساس سازی به تنهایی به عنوان یک ویژگی تعیین کننده کافی نیست، زیرا برخی افراد حساس شده ممکن است به HP مبتلا نشوند. بروز و شیوع HP بسته به جغرافیای منطقه، شرایط شغلی، تفریحات، و محیط مطالعات کوهورت، متفاوت است. آنچه علتش هنوز مشخص نشده خطر کمتر بروز HP در سیگاری هاست.

آنتی ژن های مهم

HP ممکن است به وسیله هر یک از موارد فهرست طولانی آنتی ژن های استنشاقی بالقوه مضر (جدول ۱-۳۱۰) ایجاد شود. آنتی ژن ها و شرایط محیطی مختلف که به HP مرتبط می شود سبب فهرست طولانی از عناوینی می شود که انواع

خاصی از HP داده می شود. آنتی ژن هایی که از منابع قارچی، باکتریال، مایکوباکتریال، با منشأ پرندگان، و شیمیایی مشتق می شوند در ایجاد HP دخیل هستند.

گروه های در معرض خطر در ایالات متحده شامل کشاورزان، پرند بازها، کارگران کارخانجات صنعتی، و استفاده کنندگان وان های آب گرم هستند. ریه کشاورز در نتیجه تماس با آنتی ژن هایی نظیر غلات، یونجه کپک زده، یا علوفه، ایجاد می شود. آنتی ژن های بالقوه مضر شامل اکتینومایست های گرمادوست یا گونه های آسیرزیلوس هستند. ریه پرند بازها^۱ (اشاره دارد به اسم مربوط به پرندگی خاص) در افراد دیده می شود که سابقه ی نگهداری از پرندگان در خانه خود را دارند و با تماس با آنتی ژن های مشتق از پر، فضولات و پروتئین های سرم شتاب می گیرد. تماس شغلی با پرندگان نیز می تواند عامل HP باشد همانند ریه کارگران مرغداری ها. ریه کارگران کارخانجات شیمیایی با تماس با آنتی ژن های شیمیایی شغلی همانند دی فنیل متان دیزوسیانات و تولوئن ایزوسیانات تحریک می شود. مایکوباکتریوم ها ممکن است به جای عفونت واضح، HP ایجاد کنند، پدیده ای که در ریه وان آب گرم و در HP ناشی از آب فلزکاری ایجاد می شود.

پاتوفیزیولوژی

بطن پاتوفیزیولوژی HP به سطح ایمونولوژیک بستگی ندارد هرچند مشخص شده که HP، شرایطی با دخالت سیستم ایمنی است که در پاسخ به آنتی ژن های استنشاقی بسیار کوچک (که در آلوتول ها و مجاری هوایی دیستال رسوب می کند) با تأثیر بعدی لنفوسیت ایجاد می شود. HP وضعیتی است که با الگوی التهابی TH1 مشخص می شود. هرچند، شواهد عینی نشان می دهد که زیرمجموعه های لنفوسیت TH17 هم می تواند در پاتوژن بیماری دخیل باشد. بنابراین وجود آنتی بادی های IgG بر علیه آنتی ژن های خاص در HP بیانگر نقش برجسته ایمنی سازگار (adaptive immunity) در پاتوفیزیولوژی HP است. مکانیسم های ایمنی ذاتی هم دخالت مهمی دارند. این مسئله با مشاهده گیرنده های Toll-like و پروتئین های پیام دهنده رو به پایین همانند MYD88 که در HP فعال می شوند، بیش تر مدنظر قرار

می‌گیرد. هرچند پایه ژنتیکی روشنی برای HP مشخص نشده است، ولی در یک مطالعه کوهورت خاص، پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن‌ها که دربرگیرنده پردازش و تظاهر آنتی‌ژن (شامل TAP1 و کمپلکس سازگار بافتی و مازور نوع II) مشاهده شده است.

تظاهرات بالینی

تظاهر HP به دلیل هتروژنیستی در بیماران، تنوع در آنتی‌ژن‌های دخیل، تفاوت شدت و مدت تماس با آنتی‌ژن، می‌تواند مختلف باشد. HP در گذشته به گروه‌های فرم حاد، تحت حاد و مزمن دسته‌بندی می‌شد، هرچند این گروه‌ها به طور کامل برای پوشش این تنوع رضایت‌بخش نیست. HP حاد معمولاً خود را در عرض ۴ تا ۸ ساعت بعد تماس با آنتی‌ژن محرک و طبیعتاً شدید، نشان می‌دهد. علائم عمومی شامل تب، لرز و ضعف قابل توجه هستند و با تنگی نفس همراه می‌باشند. علائم در صورتی که تماس بیش‌تری با آنتی‌ژن‌ها وجود نداشته باشد، در عرض چند ساعت تا چند روز برطرف می‌شود. در HP تحت حاد که از تماس مداوم با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود، شروع علائم تنفسی و عمومی به تدریج طی چندین هفته رخ می‌دهد. تظاهرات مشابهی ممکن است از تجمع موارد متناوب HP حاد رخ دهد. بنابراین نقص تنفسی می‌تواند شدید باشد (دوری از آنتی‌ژن به طور کلی منجر به رفع علائم می‌شود) هرچند با یک دوره زمانی آهسته‌تر (به صورت چند هفته تا چند ماه) از HP حاد. HP مزمن می‌تواند با شروع تدریجی‌تر علائم به نسبت HP تحت حاد بروز کند به صورت تنگی نفس پیشرونده، سرفه، خستگی، افت وزن و کلاپینگ انگستان. شروع تدریجی علائم و نبود معمول مرحله مقدماتی HP حاد، تشخیص HP مزمن را دشوار کرده است. برخلاف سایر شکل‌های HP، بخشی برگشت‌ناپذیر در نقص تنفسی HP وجود دارد که به دور نمودن و خروج آنتی‌ژن از محیط بیمار پاسخ نمی‌دهد. پیشرفت بیماری تا مرحله نارسایی تنفسی هیپوکسمیک مشابه آن چیزی است که در فیبرو ایدیوپاتیک ریه (IPF) رخ می‌دهد. بیماری ریه فیبروزه حالت بالقوه HP مزمن ناشی از تماس با آنتی‌ژن پرنندگان است، در حالی که فنوتیپ آمفیزماتوز آن در ریه کشاورزان دیده می‌شود.

گروه‌های حاد، تحت حاد و مزمن HP به طور کامل برای

نمونه‌های پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت (HP) جدول ۱-۳۱۰

Disease	Antigen	Source
Farming/Food Processing		
Farmer's lung	Thermophilic actinomycetes (e.g., <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>), fungus	Grain, moldy hay, silage
Bagassosis	Thermophilic actinomycetes	Sugarcane
Cheese washer's lung	<i>Penicillium casei</i> ; <i>Aspergillus clavatus</i>	Cheese
Coffee worker's lung	Coffee bean dust	Coffee beans
Malt worker's lung	<i>Aspergillus</i> species	Barley
Miller's lung	<i>Sitophilus granarius</i> (wheat weevil)	Wheat flour
Mushroom worker's lung	Thermophilic actinomycetes, mushroom spores	Mushrooms
Potato riddler's lung	Thermophilic actinomycetes; <i>Aspergillus</i> species	Moldy hay around potatoes
Tobacco grower's lung	<i>Aspergillus</i> species	Tobacco
Wine maker's lung	<i>Botrytis cinerea</i>	Grapes
Birds and Other Animals		
Bird fancier's lung (also named by specific bird exposures)	Proteins derived by parakeets, pigeons, budgerigars	Bird feathers, droppings, serum proteins
Duck fever	Duck feathers, serum proteins	Ducks
Fish meal worker's lung	Fish meal dust	Fish meal
Furrier's lung	Dust from animal furs	Animal furs
Laboratory worker's lung	Rat urine, serum, fur	Laboratory rats
Pituitary snuff taker's lung	Animal proteins	Pituitary snuff from bovine and porcine sources
Poultry worker's lung	Chicken serum proteins	Chickens
Turkey handling disease	Turkey serum proteins	Turkeys
Other Occupational and Environmental Exposures		
Chemical worker's lung	Isocyanates	Polyurethane foam, varnish, lacquer
Detergent worker's lung	<i>Bacillus subtilis</i> enzymes	Detergent
Hot tub lung	<i>Cladosporium</i> species; <i>Mycobacterium avium</i> complex	Contaminated water, mold on ceiling
Humidifier fever (and air conditioner lung)	Several microorganisms including: <i>Aureobasidium pullulans</i> ; <i>Candida albicans</i> ; thermophilic actinomycetes; <i>Mycobacterium</i> species; <i>Klebsiella oxytoca</i> ; <i>Naegleria gruberi</i>	Humidifiers and air conditioners (contaminated water)
Machine operator's lung	<i>Pseudomonas</i> species; <i>Mycobacteria</i> species	Metal working fluid
Sauna taker's lung	<i>Aureobasidium</i> species; other antigens	Sauna water
Suberosis	<i>Penicillium glabrum</i> ; <i>Chrysomilla sitophila</i>	Cork dust
Summer-type pneumonitis	<i>Trichosporon cutaneum</i>	House dust mites, bird droppings
Woodworker's lung	<i>Alternaria</i> species; <i>Bacillus subtilis</i>	Oak, cedar, pine, mahogany dusts

ناهنجاری‌های مشاهده شده در رادیوگرافی قفسه سینه معمولاً طبیعت فیبروتیک داشته و به دشواری از IPF متمایز می‌شود.

به دلیل دسترسی گسترده توموگرافی کامپیوتری با رزولوشن بالا (HRCT)، این شیوه بخشی معمولی از فرایند تشخیص HP شده است. هرچند HRCT ممکن است در اشکال حاد HP طبیعی باشد، که این به دلیل کمبود ارتباط مقطعی میان تماس با آنتی‌ژن مسبب و تصویربرداری است. به علاوه، به دلیل طبیعت‌گذرای HP حاد، HRCT معمولاً انجام نمی‌شود. در اشکال تحت حاد بیماری، کدورت‌های فضای هوایی با نمای شیشه مات تشخیصی است، همان‌طور که حضور ندول مرکز لوبولی مشخصه است. تصاویر بازدمی ممکن است مناطق گیرافتادن هوا را نشان دهد که احتمالاً به دلیل درگیری مجاری هوایی کوچک رخ می‌دهد (شکل ۱-۳۱۰). تغییرات رتیکولار و برونشکنازی کششی ممکن است در HP مزمن دیده شود. نمای لانه زنبوری تحت جنب همانند آنچه در IPF دیده می‌شود ممکن است در موارد پیشرفته وجود داشته باشد که البته برخلاف IPF، قواید ریه معمولاً درگیر نیست.

آزمون عملکرد ریوی (PFT) PFT تحدیدی یا انسدادی می‌تواند در HP وجود داشته باشد، لذا الگوی تغییرات PFT در تأیید تشخیص HP کمک‌کننده نیست. بنابراین، انجام PFT برای مشخص نمودن نقص فیزیولوژیک یک بیمار و در سنجش پاسخ به دوری از آنتی‌ژن و یا درمان کور تیکوآستروئید استفاده می‌شود. ظرفیت انتشار منوکسیدکربن ممکن است به مقدار زیادی دچار نقص شود به ویژه در موارد HP مزمن که دچار تغییرات فیبروتیک در پارانشیم ریه هستند.

عوامل ایمنی (Percipitins) سرم ارزیابی آنتی‌بادی‌های IgG بر علیه آنتی‌ژن‌های خاص در تشخیص HP کمک‌کننده می‌باشد. بنابر وجود پاسخ ایمونولوژیک به تنهایی برای اثبات تشخیص کافی نیست، زیرا موارد بدون علامت بسیاری با سطوح بالای تماس با آنتی‌ژن ممکن است، Percipitin‌ها را در سرم نشان دهند، همانند آنچه در

طبقه‌بندی HP کفایت نمی‌کنند. گروه مطالعه HP در یک سلسله ارزیابی متوجه شدند که بررسی کوهورت بیماران HP در فرم دو بخشی بهتر تشریح می‌شود، که یک گروه با علائم و نشانه‌های عمومی عودکننده روبرو هستند و گروه دیگر علائم تنفسی شدیدتری دارند. مطابق تنوع در تظاهرات HP، این تنوع در نتیجه هم دیده می‌شود. HP که به سمت بیماری مزمن ریه پیشرفت نکرده نتایج بهتری دارد، در صورتی که بتوان پاکسازی احتمالی انجام داد یا مانع تماس آنتی‌ژن شد. بنابراین، HP مزمن که منجر به فیبروز ریه می‌شود پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارد که این حالت در ریه مزمن کمتر بارها دیده می‌شود که مرگ‌ومیر مشابه آنچه در IPF وجود دارد نشان داده است.

تشخیص

هرچند کراتیریای جهانی قابل قبولی برای ارزیابی تشخیص HP وجود ندارد ولی تشخیص عموماً بستگی به وجود شرح حال تماس با آنتی‌ژن‌های مسبب دارد که با نشانه‌های تنفسی و عمومی مرتبط باشد. شرح حال دقیق تماس شغلی و خانگی باید گرفته شود و در صورت لزوم ممکن است با بازدید پزشک از محیط کار یا منزل همراه شود. پرس‌وجوی اختصاصی با توجه به جغرافی منطقه و شرایط شغلی بیمار انجام می‌شود. وقتی شک به HP در شرح حال وجود دارد، ارزیابی بیش‌تر با هدف مشخص کردن پاسخ ایمونولوژیک و فیزیولوژیک بیمار به تماس با آنتی‌ژن استنشاقی به وسیله تصویربرداری قفسه سینه، تست‌های بررسی عملکرد ریوی، مطالعات سروولوژیک، برونکوسکوپی و گاه‌ها بیوپسی ریه انجام می‌شود.

تصویربرداری قفسه سینه

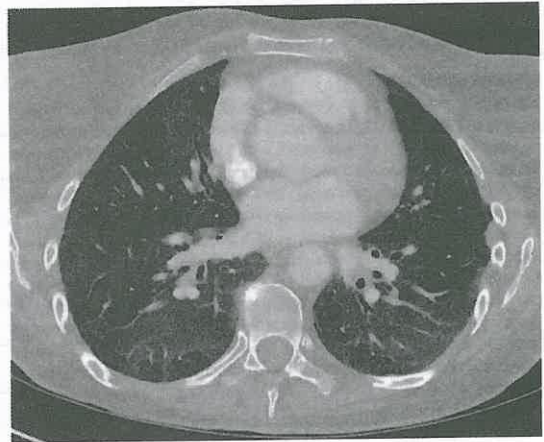
یافته‌های رادیوگرافی قفسه سینه در HP غیراختصاصی بوده و حتی فاقد هر ناهنجاری قابل تمایزی است. در موارد HP حاد و تحت حاد، یافته‌ها ممکن است موقتی بوده و شامل کدورت‌های میکروندولار با حاشیه نامشخص با کدورت‌های مبهم شیشه مات در فضا‌های هوایی باشد. یافته‌های عکس قفسه سینه معمولاً با پاکسازی آنتی‌ژن مسبب برطرف می‌شود، هرچند دوره زمانی پاک شدن علائم رادیوگرافی ممکن است متعاقب متفاوت باشد. با HP مزمن،

بیوپسی ریه نمونه‌های بافتی می‌تواند توسط رویکردی برونکوسکوپی با استفاده از بیوپسی ترنس برونکیال به دست آید یا نمونه‌ها با توجه بیش‌تر به ساختار و توسط رویکرد جراحی (توراکوسکوپی به کمک تصاویر ویدیویی یا رویکرد باز) حاصل شوند. مانند BAL، نمونه‌های بافت‌شناسی برای تأیید تشخیص HP، خیلی ضروری نیست ولی می‌تواند در فهم بالینی صحیح مفید باشد. تظاهر بافت‌شناسی معمول در HP وجود گرانولوماهای غیرکازئفیه در مجاورت مجاری هوایی کوچک است (شکل ۲-۳۱۰). برعکس سارکوییدوز ریوی که گرانولوماهای غیرکازئفیه دارای حاشیه‌ای مشخص است، گرانولوماهایی که در HP دیده می‌شود طبیعی نرم و حاشیه‌ای نامشخص دارد. در فضاها آلوئولی و در بافت بینابینی، یک ارتشاح سلولی مختلط با غلبه لنفوسیت دیده می‌شود که معمولاً توزیعی تکه تکه دارد. برونشوپولیت همراه با آگزودای ارگانیزه معمولاً دیده می‌شود. ممکن است فیبروز هم وجود داشته باشد، به ویژه زمانی که بیماری به سمت فرم مزمن پیشرفت می‌کند. تغییرات فیبروتیک می‌تواند کانونی و یا منتشر باشد و در موارد پیشرفته ساختاری لانه زنبوری پیدا کند، همانند آنچه در IPF رخ می‌دهد.

قاعده پیش‌بینی بالینی هرچند به عنوان کراتیریای تشخیص ارزشمندی محسوب نمی‌شود ولی به عنوان قاعده‌ای بالینی برای پیش‌بینی وجود HP توسط گروه مطالعاتی HP منتشر شده است. این گروه ۶ عامل پیش‌بینی‌کننده که از لحاظ آماری قابل توجه است را برای HP مشخص نمودند که قوی‌ترین آن‌ها تماس با آنتی‌ژن می‌باشد که HP را ایجاد می‌کند. سایر کراتیریاهای پیش‌بینی‌کننده شامل وجود Pricipitant‌ها در سرم، علائم اخیر، علایمی که ۴ تا ۸ ساعت بعد تماس با آنتی‌ژن رخ می‌دهد، کراکل‌های دمی، و افت وزن می‌باشد.

تشخیص‌های افتراقی

تمایز HP از سایر شرایطی که مجموعه‌ای از علائم سیستمیک و تنفسی مشابه ایجاد می‌کند مستلزم دریافت تاریخچه تماس احتمالی با آنتی‌ژن‌های مسبب است. وجود



شکل ۱-۳۱۰ اسکن توموگرافی کامپیوتری در بیماری با پنومونیت افزایش حساسیتی تحت حاد که در آن مناطق پراکنده با ارتشاح شیشه مات در یک الگوی موزاییکی در گیرافتادگی هوا به صورت دوطرفه دیده می‌شود. این بیمار ریه پرنده‌باز داشته است.

کشاورزان و در کفتربازها دیده می‌شود. باید توجه داشت که جدولی که Peripitin‌ها را در سرم نشان دهند، همانند آنچه در کشاورزان و در کفتربازها دیده می‌شود. باید توجه داشت که جدولی که Percipitin‌های سرمی متعدد را چک می‌کند معمولاً نتایج منفی کاذب دارند، زیرا که آن‌ها نسبت‌های بسیار اندکی از آنتی‌ژن‌های مسبب محیطی را نشان می‌دهند.

برونکوسکوپی برونکوسکوپی همراه با لاواژ برونکواکوئولا (BAL) ممکن است در ارزیابی HP استفاده شود. لنفوسیتوز در BAL هر چند یافته‌ای اختصاصی نیست ولی می‌تواند مشخصه HP باشد هم‌چنین در سیگاری‌های فعال آستانه پایین‌تری باید برای نشان دادن لنفوسیتوز BAL استفاده شود زیرا سیگارکشیدن می‌تواند منجر به درصد پایین‌تر لنفوسیت شود. بیش‌تر موارد HP دارای نسبت لنفوسیت $CD^{+}4/CD^{+}8$ کمتر از یک هستند، ولی باز هم این یک یافته‌ی اختصاصی نبوده و کاربرد محدودی در تشخیص HP دارد.

HP حاد یا تحت حاد می تواند با عفونت تنفسی اشتباه شود. در موارد بیماری مزمن، HP باید از بیماری های بینابینی ریه همانند IPF یا پنومونیت بینابینی غیراختصاصی (NSIP)^۱ متمایز شود، که این تمایز حتی در صورت انجام بیوپسی ریه دشوار است. در صورت وجود انفیلتراسیون ریوی و گرانولوماهای غیر کازئیه در بیوپسی، سارکوئیدوز از مواردی است که باید در تشخیص افتراقی HP در نظر گرفته شود. برخلاف HP، آدنوپاتی هیالار ممکن است در عکس قفسه سینه مشخص باشد، سایر ارگان های غیر از ریه ممکن است درگیر باشد و گرانولوماهای غیر کازئیه در نمونه های پاتولوژیک شکل گرفته باشد. سایر سندرم های استنشاقی از جمله سندرم غبار آلی سمی^۲ (OTDS) ممکن است از نظر تشخیصی با HP اشتباه شود. OTDS در اثر تماس با غبار آلی رخ می دهد (شامل آنچه توسط حبوبات و علوفه کپک زده ایجاد می شود)، که نه نیاز به حساس سازی آنتی ژن قبلی دارد و نه با عوامل ایمنی مثبت سرم مشخص می شود.

نیست. هرچند در به اصلاح فرم های تحت حاد و مزمن بیماری، گلوکوکور تیکوئید در درمان نقش دارد. در بیماران با علایم شدید ناشی از HP تحت حاد، دوری از آنتی ژن بعد از مشخص شدن تشخیص ممکن است نا کافی باشد هرچند گلوکوکور تیکوئید نتایج طولانی مدت را در این بیماران تغییر نمی دهد، ولی می تواند برطرف شدن علایم را تسریع نمایند. در حالی که تنوع قابل توجهی در رویکرد درمان با گلوکوکور تیکوئید توسط پزشکان وجود دارد، درمان پردنیزون با دوز ۰/۵ تا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن ایده آل بدن در روز (از ۶۰ mg/d تجاوز نکند یا معادل گلوکوکور تیکوئید دیگر) در یک دوره ۱ تا ۲ هفته ای و به دنبال آن کاهش در طی ۲ تا ۶ هفته بعد، انجام می شود. در HP مزمن، کارآزمایی مشابهی با کور تیکواستروئید ممکن است استفاده شود، هرچند بخش فیبروتیک بیماری می تواند برگشتناپذیر باشد.

ملاحظات جهانی

از آنجایی که لیست در حال گسترش آنتی ژن ها و تماس ها با ایجاد HP مرتبط است، جمعیت در معرض خطر HP در جهان بسته به شرایط



شغلی و سرگرمی و عوامل محیطی، متفاوت است. مثال های اختصاصی از HP با محدودیت جغرافیایی شامل پنومونیت نوع تابستانه در ژاپن و سابروز (Suberosis) در کارگران چوب پنبه در پرتقال و اسپانیا است.

انفیلتراسیون ریوی با ائوزینوفیلی

هرچند ائوزینوفیل ها بخش معمولی از ریه ها به شمار می روند، سندرم ریوی ائوزینوفیلی متعددی وجود دارد که با انفیلتراسیون های ریه در تصویربرداری همراه با افزایش تعداد ائوزینوفیل در بافت ریه، در خلط و یا در مایع BAL و با افزایش علایم تنفسی و پتانسیل تظاهرات سیستمیک همراه است. از آنجایی که ائوزینوفیل نقش مهمی را در هر یک از این سندرم ها ایفا می کند، معمولاً دشوار است که بین آنها تمایز دهیم، ولی تفاوت های مهم بالینی و پاتولوژیک

پنومونیت افزایش حساسیتی

درمان

محور اصلی درمان HP دوری از آنتی ژن است. یک تاریخچه ی دقیق از تماس باید گرفته شود تا آنتی ژن مسبب و مکان تماس بیمار مشخص گردد. زمانی که آنتی ژن و مکان عامل مشخص شد، باید برای اصلاح محیط در جهت کاهش تماس بیمار تلاش نمود. این می تواند شامل دور کردن پرندگان و قارچ ها و بهبود تهویه است. تجهیزات حمایتی فردی شامل دستگاه تنفس مصنوعی و ماسک تهویه ای می تواند مورد استفاده قرار گیرد ولی حمایت کافی در افراد حساس ایجاد نمی کند. در برخی موارد، اجتناب کامل از محیط های خاص ممکن است ضروری باشد، بنابراین توصیه های این چنینی باید در مقابل تأثیرات سبک زندگی یا شرایط شغلی، تعدیل گردد. عدم تمایل بیماران مبتلا به HP در اثر تماس با پرندگان خانگی به دورسازی آن ها از خانه غیرمعمول نیست.

از آنجایی که HP حاد در کل یک بیماری خودمحدودشونده است که بعد از تماس های مجزا با آنتی ژن مسبب ایجاد می شود، لذا درمان فارماکولوژیک معمولاً لازم

1. Non Specific Interstitial pneumonitis

2. Organic toxic dust syndrome

جدول ۲-۳۱۰ ارتشاح ریوی با ائوزینوفیل

بیماری‌های ائوزینوفیلی ریوی اولیه

پنومونی ائوزینوفیلی حاد
پنومونی ائوزینوفیلی مزمن
گرانولوماتوز ائوزینوفیلی همراه با بلی آنژیت (سندرم جرج - استراوس)

بیماری‌های ریوی با علت مشخص مرتبط با ائوزینوفیلی

آسم و برونشیت ائوزینوفیلی
آسپرژیلوزیس آلرژیک برونکوپولمونری
واکنش دارویی / سمی
عفونت (جدول ۴-۳۱۰)
بیماری انگلی / کم‌ری
عفونت غیر انگلی

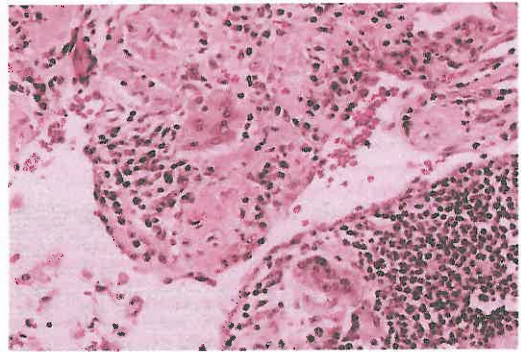
بیماری‌های ریوی مرتبط با ائوزینوفیلی

پنومونی ارگانیزه کریپتوزنیک
پنومونیت افزایش حساسیتی
فیبروز ریوی ایدیوپاتیک
گرانولوماتوز ریوی سلول لانگ‌رهانس

نتوبلاسم‌های بدخیم مرتبط با ائوزینوفیلی

لوسمی
لنفوم
کانسر ریه
آدنوکارسینوم ارگان‌های مختلف
کارسینوم سلول سنگفرشی ارگان‌های مختلف
بیماری‌های سیستمیک مرتبط با ائوزینوفیلی

پنومونیت بعد از برتوتانی (رادیاسیون)
آرتریت روماتوئید
سارکوئیدوز
سندرم شوگرن



شکل ۲-۳۱۰ بیوپسی باز ریه در بیمار مبتلا به پنومونیت افزایش حساسیتی تحت حاد نشان‌دهنده یک گرانولومای شل و غیرنکروزه متشکل از هیستوسیت‌ها و سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای است. انفیلتراسیون التهابی جنب برونشی متشکل از لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها نیز دیده می‌شود.

همانند تفاوت در الگوی پیش‌آگهی و درمان وجود دارد.

طبقه‌بندی ارتشاح ریوی ائوزینوفیل و رویکرد کلی

از آنجایی که تشخیص‌های متفاوتی برای ارتشاح ریوی ائوزینوفیل وجود دارد، لذا اولین مرحله در طبقه‌بندی سندرم‌های ائوزینوفیلی، تمایز مابین بیماری‌های ائوزینوفیلی اولیه ریوی و ائوزینوفیلی‌هایی است که ثانویه به یک علت خاص نظیر واکنش دارویی، عفونت، بدخیمی یا سایر شرایط ریوی مانند آسم رخ می‌دهد. **جدول ۲-۳۱۰** فهرستی از بیماری‌های ائوزینوفیلی ریوی اولیه و ثانویه ارائه کرده است.

برای هر بیمار تاریخچه‌ای با جزئیات بسیار مهم بوده و می‌تواند در روشن کردن بیماری زمینه کمک‌کننده باشد. جزئیات شامل شروع، زمان‌بندی و عوامل شتاب‌دهنده علایم خاص، می‌تواند در تمایز یک تشخیص از تشخیص دیگر کمک‌کننده باشد. تاریخچه‌ای با در نظر گرفتن تماس‌های دارویی، شغلی، و محیطی کمک‌کننده و اطلاعات مربوط به خانواده و تاریخچه مسافرت حیاتی است. علاوه بر جزئیات مربوط به سینوس‌ها و ریه‌ها، پرس‌وجو در مورد تظاهرات سیستمیک و ارزیابی یافته‌های بدنی درگیری قلبی، گوارشی

(GI)، نورولوژیک، درماتولوژیک و ادراری تناسلی (که هر یک از آن‌ها می‌تواند کلیدهایی را برای تشخیص خاص ارائه کند) از اهمیت زیادی برخوردار است. وقتی که جزئیات مربوط به تاریخچه و معاینه بدنی به دست آمد، تست‌های آزمایشگاهی (شامل اندازه‌گیری ائوزینوفیل‌های خون، کشت‌ها، مارکرهای التهابی)، اسپیرومتري و تصویربرداری رادیوگرافیک می‌تواند در تمایز میان بیماری‌های مختلف کمک‌کننده باشد. هر چند معمولاً، BAL، بیوپسی‌های ترنس برونکیال و باز ریه مورد نیاز است. در بسیاری موارد،

کراپترهای تشخیصی پنومونی
اثوزینوفیلی حاد

جدول ۳-۳۱۰

بیماری تبادل حاد با تظاهرات تنفسی کمتر از یک ماه
نارسایی تنفسی هیپوکسمیک
ارتشاح منتشر ریوی در رادیوگرافی قفسه سینه
اثوزینوفیل $< 25\%$ در لاوزبرونکوالوئولار
عدم وجود انگل، قارچ و یا سایر عفونت‌ها
نبود داروهای شناخته شده در ایجاد اثوزینوفیلی ریوی
پاسخ سریع بالینی به کورتیکواستروئید
عدم عود بعد از قطع کورتیکواستروئید

پنومونی اثوزینوفیلی حاد
پنومونی اثوزینوفیلی حاد سندرمی است که مشخصه آن تب، نارسایی حاد تنفسی (که عموماً به تهویه مکانیکی نیاز دارد)، ارتشاح منتشر ریوی و اثوزینوفیلی ریوی در افرادی است که در گذشته سالم بوده‌اند (جدول ۳-۳۱۰).

حالات بالینی و اتیولوژی — تظاهرات پنومونی اثوزینوفیلی حاد معمولاً با آسیب حاد ریه با سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) اشتباه می‌شود تا زمانی که BAL انجام شود و $< 25\%$ اثوزینوفیل مشخص گردد. علایم غالب پنومونی اثوزینوفیلی حاد شامل سرفه، تنگی نفس، خستگی و ضعف، درد عضلانی، عرق شبانه و درد پلور تیک قفسه سینه است. یافته‌های معاینه بالینی نیز شامل تب‌های بالا، رال‌های قاعده‌ای، و رونکای در بازدم با فشار است. پنومونی اثوزینوفیلی حاد در بیش تر اوقات مردان سنین ۲۰ تا ۴۰ سال و بدون سابقه آسم را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هرچند هنوز اتیولوژی مشخصی یافته نشده، ولی برخی موارد، پنومونی اثوزینوفیلی حاد را با آغاز اخیر استعمال تنباکو یا تماس با سایر محرک‌های محیطی از جمله گرد و غبار حاصل از نوسازی داخل خانه مرتبط دانسته‌اند.

علاوه بر تاریخچه مربوطه کلید تأیید تشخیص پنومونی اثوزینوفیلی حاد، وجود $< 25\%$ اثوزینوفیل در مایع BAL است. در حالی که در بیوپسی‌های ریوی، ارتشاح اثوزینوفیلی همراه با آسیب آلوئولی حاد و منتشر ارگانیزه دیده می‌شود ولی به صورت کلی انجام بیوپسی برای تأیید تشخیص ضروری نیست. همچنین بیماران با تعداد بالای WBC تظاهر می‌کنند و برخلاف سایر سندرم‌های اثوزینوفیلی ریوی، در پنومونی اثوزینوفیلی حاد، تظاهرات بالینی با اثوزینوفیلی خون محیطی مرتبط نیست. هرچند بین ۷ تا ۳۰ روز از شروع بیماری، معمولاً اثوزینوفیلی با تعداد اثوزینوفیل متوسط 1700 رخ می‌دهد. ESR، CRP و سطوح IgE بالا است ولی اختصاصی نمی‌باشد، در حالی که HRCT همیشه غیرطبیعی بوده و همراه با کدورت‌های دوطرفه تکه‌ای رندوم با نمای شیشه مات و کدورت‌های شبکه‌ای و افیوژن‌های

بیوپسی‌ها یا مطالعات تشخیصی غیرتهاجمی سایر ارگان‌ها (نظیر اکودکاردیوگرام، الکتروکاردیوگرام، یا بیوپسی مغز استخوان) می‌تواند کمک‌کننده باشد.

پاتوفیزیولوژی

از نظر پاتوفیزیولوژی، سندرم اثوزینوفیلی ریوی با ارتشاح بافتی اثوزینوفیل مشخص می‌گردد (شکل ۲-۳۱۰). در گرانولوماتوز اثوزینوفیلی همراه با پلی‌آنژیت^۱ (EGPA)، گرانولوماهای خارج عروقی و واسکولیت نکروزه ممکن است در ریه‌ها، و به صورت مشابهی در قلب، پوست، عضله، کبد، طحال و کلیه‌ها رخ دهد و می‌تواند با نکروز فیبری نوئید و ترومبوز مرتبط باشد.

اتیولوژی دقیق سندرم‌های مختلف اثوزینوفیلی ریوی مشخص نیست، هرچند احساس می‌شود که این سندرم‌ها حاصل بی‌نظمی در تولید اثوزینوفیل (eosinophilopoiesis) یا ایجاد پروسه خودایمنی به علت برجستگی حالات ایمنی و وجود کمپلکس‌های ایمنی، ایمنی افزایش یافته سلول T، و ایمنی انسانی تغییر یافته است که شواهد آن IgE و فاکتور روماتوئید بالا است. به دلیل این درگیری کامل در اثوزینوفیلوپوز، فرضیه دخالت اینترلوکین ۵ (IL-5) به عنوان عامل اتیولوژیک مطرح و تلاش‌هایی برای مسدود کردن این سیتوکین تحت بررسی است. آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل^۲ (ANCA) در حدود نیمی از بیماران دارای EGPA وجود دارند. اتصال ANCA به دیواره‌های عروقی به نظر می‌رسد در التهاب عروقی و آسیب همانند کموتاکسی سلول‌های التهابی دخیل باشد.

1. eosinophilic granulomatosis with polyangitis
2. Antineutrophil cytoplasmic antibody
3. Erythrocyte sedimentation rate
4. C-reactive protein

سفید خونی، ائوزینوفیلی در BAL نیز حالتی تمایزدهنده است که متوسط تعداد ائوزینوفیل در BAL نزدیک به ۶۰٪ است. هر دو ائوزینوفیلی خون محیط و BAL بسیار به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهند. سایر حالات آزمایشگاهی پنومونی ائوزینوفیلی مزمن شامل افزایش ESR و CRP، پلاکت و IgE است. بیوپسی ریه معمولاً برای تأیید تشخیص نیاز نیست ولی می‌تواند نشان‌دهنده تجمع ائوزینوفیل‌ها و هیستوسیت‌ها در پارانشیم و بافت بینابینی ریه باشد همانند آنچه که در پنومونی ارگانیزه کریپتوژنیک دیده می‌شود ولی با میزان فیبروز کمتر. تظاهرات غیر تنفسی غیرمعمول است، ولی آرترالژی (درد مفاصل)، نوروپاتی، و علایم پوستی و گوارشی گزارش شده است؛ وجود این علایم می‌تواند ما را به فکر EGPA یا سندرم هیپرائوزینوفیلی بیاندازد. مشاهدات دیگر عبارت است از پاسخ سریع به کورتیکواستروئید همراه با رفع سریع ائوزینوفیلی خون محیطی در BAL به علاوه بهتر شدن علایم. برخلاف پنومونی ائوزینوفیلی حاد، عود در بیش از ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد و بسیاری از بیماران به دوره‌های طولانی کورتیکواستروئید برای ماه‌ها تا سال‌ها نیاز دارند.

گرانولوماتوز ائوزینوفیلی با پلی آرتریت (EGPA)

در گذشته به عنوان آنژیت گرانولوماتوز آلرژیک یا سندرم چرچ استراوس شناخته می‌شد. این سندرم ترکیبی با واسکولیت ائوزینوفیلی مشخص می‌شود که ممکن است ارگان‌های متعددی شامل ریه‌ها، قلب، پوست، گوارش و سیستم عصبی را درگیر کند. همچنین EGPA با ائوزینوفیلی محیطی و ریوی به صورت ارتشاح در رادیوگرافی قفسه سینه مشخص می‌شود. حالات اولیه‌ای که EGPA را از سایر سندرم‌های ریوی ائوزینوفیلی متمایز می‌سازد شامل وجود واسکولیت ائوزینوفیلی در شرایط آسم و درگیری اندام‌های انتهایی متعدد (حالتی مشترک با سندرم هیپرائوزینوفیلی) است. هرچند به نظر می‌رسد کاملاً نادر باشد، در ماه‌های اخیر، میزان بروز بیماری به ویژه در ارتباط با درمان‌های مختلف آسم، افزایش یافته است.

حالات اولیه EGPA شامل آسم، ائوزینوفیلی محیطی، نوروپاتی، ارتشاح ریوی، ناهنجاری‌های سینوس پارانازال و

جنبی کوچک در $\frac{2}{3}$ بیماران است. مایع جنب با PH بالا و ائوزینوفیلی قابل توجه مشخص می‌شود.

سیر بالینی و پاسخ به درمان در حالی که برخی بیماران به صورت خودبه‌خودی بهبود می‌یابند، بیش‌تر بیماران نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و حمایت تنفسی چه به صورت ته‌ج‌می (انتوباسیون) یا تهویه مکانیکی غیرته‌ج‌می دارند. بنابراین آنچه که پنومونی حاد ائوزینوفیلی را از موارد آسیب حاد ریه و سندرم‌های ریوی ائوزینوفیلی متمایز می‌سازد، فقدان اختلال عملکرد ارگان یا نارسایی چند سیستمی ارگان غیر از نارسایی تنفسی است. یکی از حالات مشخصه پنومونی ائوزینوفیلی بهبودی کامل بالینی و رادیوگرافیک بدون عود یا عوارض جانبی در تقریباً تمامی بیماران و در عرض چند هفته از شروع بیماری است.

پنومونی ائوزینوفیلی مزمن

برخلاف پنومونی ائوزینوفیلی حاد، پنومونی ائوزینوفیلی مزمن سندرمی بیش‌تر غیرفعال است که با ارتشاح ریوی ائوزینوفیلی هم در بافت و هم در خون مشخص می‌شود. بیش‌تر بیماران زنان غیرسیگاری با متوسط سن ۴۵ سال هستند که معمولاً نارسایی تنفسی حاد و هیپوکسمی قابل توجه که در پنومونی ائوزینوفیلی حاد احساس می‌شود را ندارند. مشابه EGPA بیش‌تر موارد آسم و برخی موارد تاریخچه‌ای از آلرژی دارند.

در بیماران، بیماری تحت حاد طی هفته‌ها تا ماه‌ها با سرفه، تب‌های درجه کم، تنگی نفس پیشرونده، کاهش وزن، خس‌خس سینه (ویز)، خستگی و ضعف و عرق شبانه ظاهر می‌کند و رادیوگرافی قفسه سینه کدورت‌های دوطرفه مهاجر محیطی یا قاعده ریه را نشان می‌دهد. همچنین این "ادم ریه نمای نگاتیو عکس" در رادیوگرافی و سی‌تی قفسه سینه، پاتوگنومونیک پنومونی ائوزینوفیلی مزمن است و در کمتر از ۲۵٪ بیماران با این یافته‌ها ظاهر می‌یابد. سایر یافته‌های رادیوگرافی شامل آتلکتاز، افیوژن جنب، لنفادنوپاتی و ضخیم‌شدگی خطوط سپتال است.

حدود ۹۰٪ بیماران ائوزینوفیلی خون محیطی دارند با تعداد ائوزینوفیل متوسط بیش از ۳۰٪ تعداد کل گویچه‌های

وجود واسکولیت ائوزینوفیلی است. این بیماری به صورت تیپیک در چندین فاز رخ می‌دهد. فاز پرودرومال با آسم و رینیت آلرژیک مشخص می‌شود و معمولاً زمانی که افراد در دهه بیست و سی زندگی هستند آغاز می‌شود و برای سال‌های زیادی باقی می‌ماند. فاز ارتشاحی ائوزینوفیلی با ائوزینوفیلی خون محیطی و ارتشاح ائوزینوفیلی بافتی در ارگان‌های مختلف از جمله ریه‌ها و مجرای گوارشی مشخص می‌گردد. فاز سوم، فاز واسکولیت است و ممکن است با نشانه‌ها و علائم سرشتی از جمله تب، خستگی، و ضعف مرتبط باشد. سن متوسط در زمان تشخیص ۴۸ سال است (با طیف سنی ۱۴ تا ۷۴ سال). متوسط زمان مابین تشخیص آسم و واسکولیت ۹ سال است.

مشابه سایر سندرم‌های ائوزینوفیلی، علائم سرشتی در EGPA بسیار معمول بوده و شامل افت وزن حدود ۱۰ تا ۲۰ پوند، تب و درد عضلانی منتشر و درد مفاصل (آرتالژی) مهاجر است. میوزیت ممکن است با شواهد واسکولیت در بیوپسی عضله وجود داشته باشد. برخلاف پنومونی ائوزینوفیلی، EGPA بسیاری از ارگان‌ها از جمله ریه‌ها، پوست، اعصاب، قلب، مجرای گوارش و کلیه‌ها را درگیر می‌کند.

علائم و تظاهرات بالینی تنفسی • بیش‌تر بیماران EGPA آسمی دارند که در سنین بالاتر و در افرادی بدون تاریخچه خانوادگی آتوپی بروز می‌کند. آسم می‌تواند عموماً شدید بوده و برای کنترل علائم نیازمند کورتیکواستروئید خوراکی باشد که می‌تواند علائم واسکولیت را سرکوب کند. علاوه بر این علائم شایع تری از جمله سرفه، تنگی نفس، سینوزیت، رینیت آلرژیک، خون‌ریزی آلوئولی و هموپتزی ممکن است رخ دهد.

عصبی بیش از $\frac{۳}{۴}$ بیماران EGPA تظاهرات عصبی دارند. منونوریت مولتی پلکس به صورت شایعی عصب پروئثال را درگیر می‌کند، ولی اعصاب اولنار، رادیال و پاپلیتئال داخلی و گاه‌ا اعصاب کرانیال را هم درگیر می‌کند. علی‌رغم درمان، عواقب عصبی معمولاً به صورت کامل برطرف نمی‌شود.

پوستی حدود نیمی از بیماران EGPA تظاهرات پوستی

نشان می‌دهند. این تظاهرات شامل پورپورای قابل لمس، ندول‌های پوستی، راش‌های کپیری، و لیودو است.

قلبی گرانولوما، واسکولیت و آسیب میوکارد ممکن است در بیوپسی یا اتوپسی یافت می‌شود، و کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی در نیمی از بیماران دیده شود و معمولاً حداقل بخشی از آن برگشت‌پذیر است. پریکاردیت حاد، پریکاردیت نچدید، انفارکتوس میوکارد و سایر تغییرات الکتروکاردیوگرافی ممکن است رخ دهد. قلب یک ارگان هدف اولیه در EGPA است و درگیری قلبی معمولاً حاکی از یک پیش‌آگهی بدتر دارد.

گوارش علائم گوارشی در EGPA معمول است و به نظر می‌رسد که یک گاستروانتریت ائوزینوفیلی را به نمایش می‌گذارد که مشخصه آن درد شکمی، اسهال، خون‌ریزی گوارشی و کولیت است. ایسکمی روده‌ای، پانکراتیت و کوله سیستیت نیز در ارتباط با EGPA گزارش شده است و معمولاً نشانگر یک پیش‌آگهی بدتر است.

کلیوی درگیری کلیه شایع‌تر از آن چیزی است که به نظر می‌رسد و حدود ۲۵٪ بیماران در جاتی از درگیری کلیوی دارند. این درگیری می‌تواند شامل پروتئینوری، گلودرولونفریت، نارسایی کلیوی، و به ندرت انفارکت روده‌ای باشد.

اختلالات آزمایشگاهی ائوزینوفیلی سیستمیک، یافته شاخص آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به EGPA بوده و انعکاسی است از نقش بیماری‌زای ائوزینوفیلی در این بیماری. ائوزینوفیلی بیش از ۱۰٪، یکی از حالات معین این بیماری است و ممکن است تا ۷۵٪ تعداد WBC خون محیطی بالا باشد. این حالت در زمان تشخیص در بیش از ۸۰٪ بیماران تظاهر می‌یابد ولی پاسخ آن به آغاز درمان سیستمیک کورتیکواستروئید، سریع (معمولاً در عرض ۲۴ ساعت) است. حتی در غیاب ائوزینوفیلی سیستمیک، ائوزینوفیلی بافتی ممکن است وجود داشته باشد.

ANCA با آن‌که مختص EGPA نیست ولی در حدود $\frac{۲}{۳}$ بیماران وجود دارد و بیش‌ترین الگوی رنگ‌آمیزی در آن پری‌نوکلئار است. اختلالات غیراختصاصی آزمایشگاهی که

ممکن است در بیماران مبتلا به EGPA وجود داشته باشد شامل افزایش قابل توجه ESR، یک آنمی نورموکروم نورموسیتیک، افزایش IgE، هیپرگاماگلوبولینمی و فاکتور روماتوئید مثبت و آنتی بادی ضد هسته‌ای (ANA) است. هرچند آئوزینوفیلی قابل توجهی در BAL دیده می‌شود ولی این حالت ممکن است در سایر بیماری‌های ریوی آئوزینوفیلی هم دیده شود. به طور مشابه، PFT نقایص انسدادی مشابهی را با آسم نشان می‌دهد.

حالات رادیوگرافی ناهنجاری‌های رادیوگرافی قفسه سینه در EGPA بسیار معمول بوده و شامل ارتشاح‌های دوطرفه، غیرسگمنتال و تکه‌ای است که عموماً مهاجرت می‌کند و ممکن است تظاهرات بالینی یا آلوئولی داشته باشد. بیماری رتیکولوندولار یا ندولار بدون تشکیل حفره، افیوژن جنبی و آدنوپاتی هیلار ممکن است دیده شود. شایع‌ترین یافته CT دوطرفه شامل کدورت نمای شیشه مات و کانسالیداسیون فضای هوایی عمدتاً به صورت تحت جنبی است. سایر یافته‌های CT عبارت است از ضخیم‌شدگی دیواره برونش، پرهوایی، ضخیم‌شدگی سپتوم بین لبولی، بزرگ‌شدگی غدد لنفاوی و افیوژن پریکارد و جنب. آئزیوگرافی ممکن است به صورت تشخیصی به کار رود و نشانه‌هایی از واسکولیت عروق کرونر، سیستم اعصاب مرکزی و ساختار عروقی سطحی را نشان دهد.

درمان و پیش‌آگهی EGPA بیش‌تر بیمارانی که تشخیص EGPA برای آن‌ها داده می‌شود، در گذشته به عنوان آسم، رینیت و سینوزیت تشخیص داده شده‌اند و درمان با کورتیکواستروئید استنشاقی یا سیستمیک دریافت کرده‌اند. از آنجایی که این داروها درمان انتخابی آغازین در بیماران EGPA است، به کارگیری این داروها در بیماران EGPA که تصور می‌شد آسم شدیدی دارند، می‌تواند تشخیص EGPA را به دلیل ماسکه (مخفی) کردن نشان‌های واسکولیت، به تأخیر اندازد. کورتیکواستروئید به صورت درمان‌اتیک سیر EGPA را تغییر می‌دهد: تا ۵۰٪ بیمارانی که درمان نمی‌شوند در عرض ۳ ماه از تشخیص می‌میرند، در حالی که در بیمارانی که درمان دریافت می‌کنند بقای ۶ ساله بیش از ۷۰٪ است. علل شایع مرگ شامل

نارسایی قلبی، خون‌ریزی مغزی، نارسایی کلیوی، و خون‌ریزی گوارشی است. اطلاعات اخیر نشان می‌دهد که بهبودی بالینی ممکن است در بیش از ۹۰٪ بیماران درمان شده به دست آید؛ حدود ۲۵٪ بیماران ممکن است دچار عود شوند، (معمولاً در اثر کاهش دوز کورتیکواستروئید) که با افزایش تعداد آئوزینوفیل مشخص می‌گردد. درگیری میوکارد، دستگاه گوارش و کلیه حاکی از پروگنوز ضعیف می‌باشد. در این موارد درمان با دوز بالا تر کورتیکواستروئید یا اضافه کردن داروهای سیتوتوکسیک مانند سیکلوفسفامید معمولاً مورد تأیید است. هرچند بقا میان بیماران درمان شده و درمان نشده با سیکلوفسفامید تفاوتی ندارد، ولی درمان با این دارو با کاهش میزان عود و افزایش پاسخ بالینی به درمان مرتبط است. سایر درمان‌هایی که به صورت موفق در EGPA استفاده می‌شود شامل آزا تیوپرین، متوترکسات، گاماگلوبولین داخل وریدی، و اینترفرون آلفا است. تعویض پلاسما فواید مادرزادی نشان نداده است. مطالعات اخیر بر تأثیر درمان ضد IL-۵ نویدهایی داده است.

سندرم هیپرائوزینوفیلی

سندرم هیپرائوزینوفیلی (HES) دربرگیرنده گروهی هتروژن از بیماری‌هاست که با آئوزینوفیلی > 1500 آئوزینوفیل در میکرولیتر همراه با آسیب ارگان انتهایی یا اختلال عملکرد آن، در غیاب علل ثانویه آئوزینوفیلی مشخص می‌شود. علاوه بر سندرم‌های فامیلی، غیرمشخص (undefined) و هم‌پوشانی (overlap) با کراتیوریا‌های ناکامل، زیرگروه‌های غالب HES شامل انواع میلوپرولیفراتیو و لنفوسیتیک است. انواع میلوپرولیفراتیو ممکن است به سه زیرگروه تقسیم شود: (۱) لوسمی آئوزینوفیلی مزمن با ناهنجاری سیتوژنتیک قابل اثبات و یا وجود بلاست در اسمیر خون محیطی؛ (۲) HES مرتبط با گیرنده آلفا فاکتور رشد مشتق از پلاکت، شریک در پروتئین اتصال تیروزین کیناز فعال از نظر ساختاری (Fip1L1-PDGFR) ناشی از حذف کروموزومی در 4q12 این واریان معمولاً به ایما تینیب پاسخ می‌دهد؛ و (۳) واریان FIP1 - منفی مرتبط با آئوزینوفیلی کلونی و حداقل ۴ مورد از موارد زیر: آئوزینوفیلی محیطی دیسپلاستیک، افزایش ویتامین B₁₂ سرم، افزایش تریپتاز، آنمی، ترومبوسیتونی، اسپلنومگالی، سلولاریتی مغز استخوان $< 80\%$.

ماست سل های دوکی شکل و میلو فیبروز.

تظاهرات خارج ریوی HES HES بیش تر در مردان و در فواصل سنین ۲۰ تا ۵۰ سال شایع است و با درگیری خارج ریوی قابل توجه شامل ارتشاح قلبی، مجرای گوارش، کلیه، کبد، مفاصل و پوست مشخص می گردد. درگیری قلبی شامل میوکاردیت و یا فیبروز اندومیوکارد و هم چنین کاردیومیوپاتی تحدیدی است.

تظاهرات ریوی HES مشابه سایر سندرم های ائوزینوفیلی ریوی، در HES نیز تظاهرات به صورت سطوح بالای ائوزینوفیل در خون، BAL و بافت است. درگیری ریه در ۴۰٪ این بیماران رخ می دهد و با سرفه و تنگی نفس و هم چنین ارتشاح ریوی مشخص می شود. هر چند تمایز ارتشاح ریوی و افیوژن دیده شده در عکس قفسه سینه از ادم ریوی ناشی از درگیری قلبی معمولاً دشوار است، یافته های CT اسکن شامل ارتشاح بینایی، کدورت های شیشه مات و ندول های کوچک، می تواند کمک کننده باشد. HES به صورت تیپیک با ANCA یا IgE افزایش یافته، مرتبط نیست.

سیر و پاسخ به درمان برخلاف سایر سندرم های ریوی ائوزینوفیلی، کمتر از نیمی از بیماران مبتلا به HES به کورتیکواستروئید به عنوان درمان خط اول پاسخ می دهند. هر چند سایر گزینه های درمانی شامل هیدروکسی اوره، سیکلوسپورین و اینترفرون، ایماتینیب مهارکننده تیروزین کیناز، گزینه درمانی مهمی برای بیماران نوع میلوپرولیفراتیو به شمار می رود. درمان ضد IL-۵ با مپولیزوماب (mepolizumab) نویدی برای درمان این بیماران بود و هم اکنون تحت بررسی می باشد.

آسپرژیلوز برونکوپولمونری آلرژیک

آسپرژیلوز برونکوپولمونری آلرژیک (ABPA) یک بیماری ائوزینوفیلی ریوی است که در پاسخ به حساس سازی آلرژیک به آنتی ژن حاصل از گونه های قارچی آسپرژیلوس رخ می دهد. تظاهرات بالینی غالب در ABPA شامل فنوتیپ

جدول ۴-۳۱۰	علل عفونی ائوزینوفیلی ریوی سندرم لوفلر
سندرم لوفلر	
آسکاریس	
کرم قلاب دار	
شیستوزومیازیس	
بار حجیم انگل	
استرونز بلوبدبازیس	
نفوذ مستقیم ریوی	
پاراگوئیمیاژیس	
لارو مهاجر احتشایی	
پاسخ ایمنونولوژیک به ارگانیسم های ریه	
فیلابازیس	
دیلفیلابازیس	
بیماری کیستیک	
اکنوکوکوس	
سیستی سرکوزیس	
موارد غیرانگلی دیگر	
کوکسید بومایکوزیس	
بازیدوبولومایکوزیس	
پاراوکسید بومایکوزیس	
توبرکولوزیس	

آسم است که معمولاً با سرفه همراه با تولید پلاک های قهوه ای موکوسی بروز می کند. ABPA هم چنین به عنوان یکی از عوارض فیبروز کیستیک هم تعریف می شود. ارزیابی ABPA، در بیمارانی که تشخیص آسم برای آن ها مطرح است و به درمان های معمول مقاوم هستند می تواند مفید باشد. ABPA تشخیص متمایزی از آسم ساده می باشد که با ائوزینوفیلی محیطی برجسته و سطوح افزایش یافته IgE در گردش خون ($< 417 \text{ IU/mL}$) مشخص می گردد. تأیید تشخیص ABPA نیازمند تأیید حساسیت به آنتی ژن آسپرژیلوس با واکنش پذیری تست پوستی، عواملی ایمنی مثبت در خون برای آسپرژیلوس و یا اندازه گیری مستقیم IgG و IgE اختصاصی در گردش خون بر علیه آسپرژیلوس است. برونشکتازی مرکزی به عنوان یافته ای کلاسیک در تصویربرداری قفسه سینه در ABPA تعریف می شود ولی

گلوکوکور تیکوئید هستند) یک سندرم عفونت هیپر (hyperinfection)^۱ شدید و بالقوه کشنده می تواند با عفونت استروئزئیلیدیس ایجاد شود. در تمام موارد پاراگوئیسمازیس، فیلاریازیس و عفونت با لارو مهاجر احشایی، ائوزینوفیلی ریوی می تواند رخ دهد.

داروها و سموم

گروه داروها با پیدایش انفلیتراسیون ریوی با ائوزینوفیلی سطحی مرتبط است. بنابراین واکنش دارویی همیشه باید تشخیص های افتراقی ائوزینوفیلی ریوی در نظر گرفته شود هر چند لیست داروهایی که با ائوزینوفیلی ریوی مرتبط است بسیار گسترده است ولی داروهای مسبب عموماً شامل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، آنتی بیوتیک های سیستمیک به ویژه نیتروفوران توپین است. به علاوه تماس های محیطی مختلف و متمایز مانند غبار فلزات، گزش عقرب، و مواد مخدر استنشاقی نیز می توانند ائوزینوفیلی ریوی ایجاد کنند. پرتودرمانی کانسر پستان نیز با ارتشاح ائوزینوفیلی ریه مرتبط است. اساس درمان رفع تماس های مسبب است، همچنین گلوکوکور تیکوئید در صورتی که علائم تنفسی شدید باشد ضروری است.

ملاحظات جهانی

در ایالات متحده، پنومونی ائوزینوفیلی ناشی از دارو شایع ترین علت ارتشاح ائوزینوفیلی ریه است. تاریخچه ای از مسافرت یا شواهد مهاجرت اخیر باید ما را فوراً متوجه بیماری های ناشی از انگل نماید. ائوزینوفیلی گرمسیری (نروپیکال) معمولاً با عفونت فیلاریا ایجاد می شود؛ اگرچه پنومونی ائوزینوفیلی در اثر سایر انگل ها نظیر گونه های آسکاریس، آنکیلوستوما، توکسوکارا، استروئزئیلیدس استرکوریالس ایجاد می گردد. ائوزینوفیلی گرمسیری در اثر ووچرریا بان کروفیتی (wuchereria bancrofti) یا ووچرریا مالایی (wuchereria malayi) در جنوب آسیا، آفریقا و جنوب آمریکا بسیار شایع است و به صورت موقتی با دی اتیل کربامازین درمان



وجود آن برای تشخیص الزامی نیست. سایر یافته های احتمالی در تصویربرداری قفسه سینه شامل ارتشاح تکه ای و شواذ موکوس به هم چسبیده است.

گلوکوکور تیکوئید سیستمیک برای درمان ABPA در شرایطی که با وجود درمان های استنشاقی آسم دائماً علامت دار است، به کار می رود. دوره های گلوکوکور تیکوئید باید در طی ۳ تا ۶ ماه کاهش یابد و استفاده از آن ها باید با توجه به خطرات استروئید درمانی طولانی مدت تعدیل گردد. درمان های ضد قارچ مانند فلوکونازول و وریکونازول که طی یک دوره ۴ ماهه داده می شود تحریک آنتی ژنی را در ABPA کاهش می دهد و می تواند در موارد خاص فعالیت بیماری را کنترل کند. استفاده از آنتی بادی مونوکلونال بر علیه IgE (آمالیزوماب) در درمان ABPA شدید به ویژه در موارد ABPA به عنوان فیروز کیستیک مطرح شده است.

سندرم های شبه ABPA (ABPA-like syndromes) حاصل حساس سازی به تعدادی گونه های قارچی غیرآسپرژیلوس است. اگرچه این شرایط اساساً نادرتر از ABPA است ولی ممکن است در نسبت قابل توجهی از بیماران مبتلا به آسم مقاوم وجود داشته باشد.

فرآیندهای عفونی

علل عفونی ائوزینوفیلی ریوی به طور عمده ناشی از کرم ها بوده و دارای اهمیت ویژه ای در ارزیابی ائوزینوفیلی ریوی در نواحی گرمسیری و در کشورهای در حال توسعه ای جهان می باشد (جدول ۴-۳۱۰). این شرایط عفونی همچنین ممکن است در مسافرانی که اخیراً به مناطق اندمیک مسافرت داشته اند مدنظر قرار گیرد. سندرم لوفلر به ارتشاح های ریوی موقت همراه با ائوزینوفیلی گفته می شود که در پاسخ به عبور لارو کرم از ریه عموماً لارو گونه های آسکاریس (کرم های گرد) ایجاد می شود. علائم به طور کلی خودمحدود بوده و ممکن است شامل تنگی نفس، سرفه، ویز، و هموپتزی باشد. سندرم لوفلر می تواند همچنین در پاسخ به عفونت با کرم های قلاب دار آنکیلوستوما دثونداله یا ناکتور آمریکانوس رخ دهد. عفونت مزمن با استروئزئیلیدس استرکوریالس می تواند منجر به علائم تنفسی عودکننده و ائوزینوفیلی محیطی مابین زمان های شعله وری بیماری شود. در میزبان های دچار نقص ایمنی (شامل بیمارانی که روی

۱. توضیح مترجم: hyperinfection به عفونت با تعداد زیادی ارگانیسم گفته می شود که حاصل نقص ایمنی میزبان است.

می‌شود. در ایالات متحده، استروئیدیلویدیس اندمیک نواحی جنوب شرقی و آپالچین (Appalachian) است.

بیماری‌های ریوی محیطی و شغلی

John R. Balmes,
Frank E. Speizer

افتراق بیماری‌های شغلی و محیطی ریوی از بیماری‌های غیر محیطی دشوار است. تقریباً تمام گروه‌های اصلی بیماری‌های ریوی می‌توانند توسط عوامل محیطی ایجاد شوند و بیماری‌های مرتبط با عوامل محیطی معمولاً از نظر بالینی از بیماری‌های غیر مرتبط با محیط قابل افتراق نیست. علاوه بر این، علل بسیاری از بیماری‌ها مولتی فاکتوریل است. عوامل شغلی و محیطی ممکن است با سایر علل (نظیر سیگار و ریسک ژنتیک) تعامل داشته باشند. معمولاً پس از اخذ شرح حال کامل در مورد محیط کار و تماس‌های محیطی، این مواجهه آشکار می‌گردد.

چرا اطلاعات در مورد علت محیطی و شغلی مهم است؟ زیرا با چنین اطلاعاتی نحوه درمان و پیش‌آگهی بیمار به طور کامل تغییر خواهد کرد. به عنوان مثال، بیمار مبتلا به آسم شغلی یا پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت معمولاً درمان نخواهد شد مگر تماس با عامل آزاددهنده قطع گردد. تشخیص علت ممکن است اثرات قانونی و اقتصادی برای بیماری که قادر به کار کردن در شغل معمول خود نیست، داشته باشد. سایر افراد در معرض ممکن است دچار همان بیماری شده باشند و از طرفی، تشخیص علت در پیشگیری از ابتلای سایر افراد می‌تواند به کار رود. علاوه بر این، رابطه جدید بین تماس و بیماری ممکن است یافت گردد (مثلاً رابطه بین بیماری ریه کارگران صنایع نایلون با برونشیتولیت ابلتران دی‌استیل رابطه وجود دارد).

اگرچه میزان دقیق بیماری ریوی به دنبال فاکتورهای شغلی و محیطی مشخص نیست، افراد زیادی در معرض خطرند. برای مثال، به طور تخمینی ۲۰-۱۵٪ موارد آسم و بیماری ریوی انسدادی (COPD) ناشی از عوامل شغلی می‌باشند.

شرح حال و معاینه فیزیکی

شرح حال بیمار برای بررسی هرگونه تماس شغلی یا محیطی احتمالی از اهمیت بسیاری برخوردار است. پرسش در مورد شرایط خاص کاری باید شامل موارد زیر باشد: مواد آلوده کننده خاص موجود در محیط کار، وجود ذرات غیر قابل مشاهده و مواد شیمیایی، در دسترس بودن و استفاده از وسایل محافظت کننده تنفسی شخصی، اندازه و میزان تهویه فضای کاری، و اینکه آیا کارگران همکار شکایات مشابهی دارند یا نه؟ ارتباط زمانی بین تماس در محل کار و بروز علائم ممکن است سرنخی برای بیماری شغلی باشد. به علاوه باید از بیمار درباره منابع دیگری که امکان تماس‌های بالقوه سمی را فراهم می‌آورند سؤال کرد که از جمله این منابع می‌توان سرگرمی‌ها یا سایر تماس‌های محیطی در خانه، در معرض دود سیگار سایر افراد بودن، نزدیکی به ترافیک و صنایع را نام برد. تماس‌های کوتاه مدت و درازمدت با عوامل سمی بالقوه در گذشته‌های دور را نیز باید در نظر داشت.

کارگران در ایالات متحده از خطرات بالقوه در محل کارشان طبق قوانین امنیت و سلامتی شغلی (OSHA)^۱ آگاه‌اند. در بسیاری از ایالات آمریکا، مطلع ساختن کارگران از تماس‌های بالقوه خطرناک الزامی است. لذا آنچه برای کارگران لازم است عبارت است از: تهیه مطالب آموزشی خاص (مثل برگه‌های اطلاعاتی درباره ایمنی مواد)، تجهیزات محافظت شخصی و دستورالعمل آنها، و اطلاع درباره روش‌های کنترل محیطی. افراد یادآوری کننده در محل کار می‌توانند به کارگران درباره مواد خطرناک هشدار دهند. با این حال حتی در این صنایع پیشرفته تر، به کارگیری فرآیندهای جدید، به ویژه وقتی مربوط به استفاده از ترکیبات شیمیایی تازه باشد قادر است نحوه تماس را به میزان قابل توجهی تغییر دهد و اغلب فقط کارگر خط تولید از این تغییر آگاه است. برای پزشکی که به طور منظم بیماران مربوط به یک صنعت خاص را می‌بیند، بازدید از محل کار می‌تواند بسیار آموزنده باشد. راه دیگر آن است که پزشکان از مقامات ایالتی تقاضای بازرسی از محل‌های مورد نظر را بنمایند. کارگر مبتلا می‌تواند از OSHA تقاضای معاینه نماید. اگر اطلاعات قابل اعتماد حاصل از نمونه‌گیری در دسترس باشد، این اطلاعات باید در ارزیابی تماس بیماران مورد استفاده

بیماری‌های ریوی محیطی به کار می‌روند عبارت‌اند از: تست خراش پوستی یا عیار آنتی‌بادی اختصاصی IgE برای افزایش حساسیت فوری در برابر عواملی که قادر به ایجاد آسم شغلی هستند (آنتی‌ژن‌های آرد در کارگران نانوائی)؛ عیار آنتی‌بادی‌های رسوب‌دهنده اختصاصی IgG برای عواملی که قادر به ایجاد پنومونیت افزایش حساسیت هستند (آنتی‌ژن‌های کبوتر در پرندبازها)؛ یا بررسی پاسخ‌های ایمنی اختصاصی سلولی (تست تکثیر لنفوسیت بریلیم در کارگران نیروگاه‌های هسته‌ای یا تست پوستی توپرکولین در کارکنان مراکز بهداشتی). گاه برونکوسکوپي برای گرفتن نمونه مایع لاواژ برونکوالوئولار و بیوپسی ریه از طریق برونش برای تشخیص بافت‌شناختی (بیماری بریلیم مزمن) لازم می‌شود. به ندرت ممکن است جراحی توراکوسکوپي با کمک تصاویر ویدیویی برای گرفتن نمونه درشت‌تر بافت ریه ضرورت یابد. روش اخیر برای تشخیص برخی بیماری‌های ریوی محیطی خاص (پنومونیت افزایش حساسیت یا پنومونیت بینابینی سلول غول‌آسا به دلیل تماس با کبالت) گاه لازم می‌شود.

اندازمگیری میزان استنشاق

ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی مواد استنشاقی بر میزان و محل رسوب این موارد در مجاری تنفسی تأثیر دارد. گازهایی که حلالیت زیادی در آب دارند از جمله آمونیاک و دی‌اکسید گوگرد در مجاری هوایی فوقانی جذب می‌شوند و منجر به ایجاد پاسخ تحریکی و انسدادی برونشی می‌گردند. برعکس، گاز دی‌اکسیدنیترژن و فسفوزن که حلالیت کمتری دارد ممکن است به اندازه کافی به برونشیول‌ها و آلوئول‌ها برسد و سبب یک پنومونیت شیمیایی حاد مرگبار شود. اندازه ذرات و خواص شیمیایی آلوده‌کننده‌های هوا را نیز باید در نظر داشت. ذراتی که بیش از $10-15 \mu\text{m}$ قطر داشته باشند، به علت شتاب ته‌نشینی در هوا از بینی و حلق جلوتر نخواهند رفت. ذرات کوچکتر از $10 \mu\text{m}$ به زیر لارنکس می‌رسند. این ذرات برحسب خصوصیات شیمیایی‌شان از نظر اندازه به دو گروه تقسیم می‌شوند. ذراتی با اندازه حدود $10-2.5$ میکرون (بخش درشت) حاوی عناصر قشری نظیر سیلیس، آلومینیوم و آهن هستند. این ذرات غالباً در

قرار گیرد، اندازه‌گیری‌های محیطی مورد نظر باید با تاریخچه شغلی ترکیب شده و از آن در تخمین میزان تماس قبلی استفاده شود.

آزمون‌های کارکرد ریوی و پرتونگاری

قفسه سینه

تماس با ذرات آلی و غیرآلی می‌تواند منجر به بیماری بینابینی ریوی شود که با الگوی تحدیدی و کاهش ظرفیت انتشاری مشخص می‌شوند (فصل ۳۰۶). تماس با تعدادی از غبارهای آلی یا عوامل شیمیایی که قادر به ایجاد آسم شغلی یا COPD هستند، که با انسداد راه هوایی مشخص می‌شود. می‌توان از اندازه‌گیری تغییرات حجم بازدمی فعال (FEV₁) قبل و بعد از یک نوبت کاری برای ردیابی یک پاسخ التهابی حاد یا یک پاسخ انقباضی برونش استفاده نمود.

پرتونگاری قفسه سینه برای ردیابی و پایش پاسخ ریوی به غبارهای معدنی برخی فلزات و غبار ارگانیک با توانایی ایجاد پنومونیت افزایش حساسیت مفید است. طبقه‌بندی بین‌المللی کلیشه‌های پرتونگاری پنومونیوز که مربوط به سازمان بین‌المللی کار^۱ (ILO) است، کلیشه‌های پرتونگاری قفسه سینه را براساس ماهیت و اندازه مناطق کدری که دیده می‌شوند و میزان درگیری پارانشیم دسته‌بندی می‌کند. به طور کلی، کدورت‌های گرد کوچک در بیماری سیلیکوز و پنومونیوز کارگران معدن زغال‌سنگ دیده می‌شود و کدورت‌های خطی کوچک در آربستوز مشاهده می‌شود. سیستم ILO برای غربالگری تعداد زیادی کارگر مفید است ولی اختصاصی نیست و ممکن است در ارزیابی گرافی ریه یک کارگر مشکل‌ساز باشد. در مورد غبارهایی که نواحی کدر مدور و منظم ایجاد کنند ممکن است میزان درگیری در پرتونگاری قفسه سینه وسیع به نظر برسد ولی کارکرد ریوی دچار اختلال اندکی شده باشد. برعکس در پنومونیوزی که کدورت‌های نامنظم و خطی ایجاد می‌کند (نظیر آنچه در آربستوز دیده می‌شود) ممکن است با مشاهده عکس پرتونگاری شدت آسیب کمتر از حد واقعی برآورد شود. برای بیماری که سابقه تماس آربستوز داشته است CT اسکن حساسیت بیشتری برای تعیین ضخامت پلور و HRCT آربستوز را بهتر تشخیص می‌دهد.

سایر روش‌های تشخیصی که برای شناسایی

قسمت‌های نسبتاً بالای درخت تراکتوبرونشیل رسوب می‌کنند. بیشتر جرم مطلق یک نمونه هوا، از ذرات درشت قابل استنشاق تشکیل می‌گردد با این حال تعداد ذرات کوچکتر از 2.5 میکرومتر و بنابراین مساحت سطحی که عوامل بالقوه سمی می‌توانند روی آن نشست و به راه‌های هوایی تحتانی تر حمل شوند بیشتر است (بخش ریز). از سوختن سوخت‌های فسیلی یا فرآورده‌های صنعتی پر حرارت تولید می‌شوند که باعث ایجاد فرآورده‌های غلیظی از گازها، دودها و بخارات می‌شود. کوچکترین ذرات یعنی آنهایی که کمتر از $0.1 \mu m$ اندازه دارند که بیشترین تعداد ذرات را تشکیل می‌دهند، در جریان هوا باقی‌مانده و تنها زمانی رسوب می‌کنند که به‌طور اتفاقی با دیواره‌های آلئولی برخورد کنند و با توجه به اندازه آنها وارد جریان خون شده و به محل‌های خارج ریه منتقل می‌گردد. تکنولوژی جدید باعث استفاده از "ذرات نانو" در صنایع شده است. علاوه بر اندازه ذرات و قابلیت انحلال گازها، ترکیب شیمیایی واقعی، خصوصیات مکانیکی، ایمنی‌زایی یا عفونت‌زایی ماده استنشاق شده تا حد زیادی تعیین‌کننده طبیعت بیماری ایجاد شده در افراد واجد تماس خواهد بود.

تماس‌های شغلی و بیماری ریوی

جدول ۱-۳۱۱ طبقه‌بندی‌های گسترده تماس‌های شغلی و بیماری‌های مرتبط با تماس مزمن در صنایع را نشان می‌دهد.

بیماری‌های مرتبط با آربست^۱

آربست یک اصطلاح کلی برای چند سیلیکات معدنی مختلف از قبیل کریزولیت، آموسیت، آنتوفیلیت و کروسیدولیت می‌باشد. علاوه بر کارگرانی که به استخراج، خردکردن و تولید محصولات آربست اشتغال دارند، کارگران تعمیرات ساختمانی نظیر لوله کش و نصب‌کننده آبرگمن نیز در معرض آربست قرار می‌گیرند که علت این امر استفاده از آربست در ساختمان‌سازی در قرن ۲۰ به علت خواص عایق الکتریکی و حرارتی آن است. بعلاوه آربست در تولید پتوهای آتش خفه‌کن و لباس‌های محافظ، به عنوان پرکن محصولات پلاستیکی، در کاشی‌های سیمانی و کاشی کف و در مواد

اصطکاک‌زا از قبیل رویه‌های ترمز و کلاچ به کار می‌رود. تماس با آربست محدود به افرادی نیست که به‌طور مستقیم با آن سر و کار دارند. مواردی از بیماری‌های وابسته به آربست در افرادی که فقط تماس متوسطی داشته‌اند دیده شده است مثل نقاش یا کارگر برق‌کار که در کنار کارگر عایق‌ساز در کارخانه کشتی‌سازی کار می‌کند. تماس افراد جامعه احتمالاً ناشی از مصرف مواد حاوی آربست برای اسپری‌کردن بر روی تیرهای فولادی در بسیاری از ساختمان‌های بزرگ می‌باشد (که این کار را برای جلوگیری از خم شدن ساختمان به هنگام آتش‌سوزی انجام می‌دهند). م. سرانجام، تماس با آربست ممکن است به دلیل زندگی در محیطی باشد که به‌طور طبیعی آربست آنجا پراکنده است (مثل افزایش خانه‌سازی در دامنه کوهستان سیرا^۲ در کالیفرنیا).

آربست در کشورهای پیشرفته با فیبرهای معدنی سنتتیک نظیر فایبرگلاس یا فیبرهای سرامیک مقاوم جایگزین شده است، اما همچنان به‌طور افزاینده‌ای در کشورهای در حال توسعه مورد استفاده است. اثرات اصلی آربست بر سلامت افراد شامل فیبروز ریوی و پلور، سرطان‌های سیستم تنفسی و مزوتلیوما جنبی و پریتون می‌باشند.

آربستوز^۳ بیماری فیبروز بینابینی منتشر ریه است که مستقیماً با شدت و مدت تماس در ارتباط است. مشابه سایر اشکال فیبروز بینابینی منتشر ریه است (فصل ۳۱۵). معمولاً قبل از تظاهر بیماری، تماس متوسط تا شدید با آربست حداقل برای ۱۰ سال وجود داشته است. مکانیسم فیبروز ریه به دنبال الیاف آربست کاملاً شناخته نشده است. اما آنچه که شناخته شده، ناشی از اثرات التهاب‌زای مشتقات فعال اکیژن هستند که در اثر واکنش با فلزات موجود بر سطح فیبرها، از سلولهای فاگوسیت‌کننده آزاد می‌شوند.

تماس قبلی با آربست، به‌طور اختصاصی با پلاک‌های جنب مشخص می‌شود که مشخصات آنها شامل ضخامت یا کلسیفیکاسیون در طول جنب جداری، بخصوص در طول نواحی تحتانی تر ریه، دیافراگم و حاشیه قلب است. اگر تظاهرات دیگری وجود نداشته باشد، پلاک‌های جنب تنها

1. asbestos
3. asbestosis

2. sierra

جدول ۳۱۱-۱		طبقه‌بندی بیماری‌های شغلی و تعداد کارگرانی که در معرض خطر بیماری‌های تنفسی هستند	
تماس‌های شغلی	ماهیت پاسخ‌های تنفسی	توضیحات	غبارهای غیرآلی (معدنی)
آزبست: معدن‌کاری، فراوری، ساختمان‌سازی، ترمیم کشتی	فیبروز (آزبستوزیس)، بیماری پلور، سرطان مزوتلیوما	تقریباً تمامی معدنکاری‌ها و ساختمان‌سازی‌های جدید با آزبست در کشورهای رو به توسعه	
سیلیس: معدن‌کاری، سنگبری، ماسه‌شویی، معدن سنگ	فیبروز (سیلیکوز)، PMF، سیلیکونوپروکولوز، COPD	بهبود محافظت در ایالات متحده، تداوم خطر در کشورهای رو به توسعه	
غبار زغال سنگ: معدن‌کاری	فیبروز (بنوموکونیوز کارگران ذغال سنگ)، COPD، PMF	خطر آن در ایالات متحده کم شده، اما در جاهایی که معادن جدید باز می‌شوند رو به افزایش است	
بریلیموم: فراوری آلایزها برای صنایع پیشرفته	بنومونیت حاد (نادر)، بیماری گرانولوماتوز مزمن، سرطان ریه (مشکوک)	خطر آن در صنایع تکنولوژی بالا همچنان وجود دارد	
سایر فلزات: آلومینیوم، کروم، کبالت، نیکل، تیتانیوم، تنگستن، کاربید، یا فلزات سخت (حاوی کبالت)	انواع گوناگون بیماری‌ها از بنومونیت حاد تا سرطان ریه و آسم	بیماری‌های جدید با ظهور روش‌های جدید فراوری پدیدار می‌شوند	
غبارهای آلی			
غبار پنبه: نجاری، فراوری	برونشیت مزمن، بیسنوز (سندرم شبه آسم)، COPD	افزایش خطر در کشورهای رو به توسعه و افت آن در ایالات متحده به موازات انتقال مشاغل به خارج	
غبار گندم (علات): کارگران نقاله، کارگران باراندازها، آسیاب، نانواها	آسم، برونشیت مزمن، بیماری انسدادی راه‌های هوایی (COPD)	انتقال خطر بیشتر به سمت کارگران مهاجر مشاغل سخت	
سایر غبارهای کشاورزی: هاگ‌های قارچی، محصولات سبزیجات، ذرات حشرات، پوسته‌های بدن حیوانات، فضولات پرندگان و جوندگان، اندوتوکسین‌ها، میکروارگانیسم‌ها، گرده‌های گیاهی	بنومونیت، حساسیت مفرط (ریه کشاورزان)، آسم، برونشیت مزمن	در کارگران مهاجر مشاغل سخت مهم است، اما در تماس‌های خانگی هم رخ می‌دهد	
مواد شیمیایی سمی: انواع گوناگون مواد صنعتی (جدول ۳۱۱-۲)	برونشیت مزمن، COPD، بنومونیت حساسیتی، بنوموکونیوز و سرطان	خطر آن با شناسایی مضرات این مواد کم شده؛ خطر آن در کشورهای رو به توسعه که مقررات مشاغل سخت چندان محکم نیست رو به افزایش است	
سایر کارسینوزن‌های تنفسی در محیط انبث شده یا بسیار مشکوک است: اخلاف اورانیوم و رادون، دود سیگار، هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای (PAHS)، گاز خردل، بخار جوشکاری، محصولات چوبی یا چوبکاری شده، دود سوخته‌های دبنلی	به طور تخمینی تا ۱۰٪ از تمام سرطان‌های ریوی؛ به‌علاوه برونشیت مزمن، COPD و فیبروز	تماس‌های خانگی در کشورهای رو به توسعه اهمیت دارد، به‌طوری که میزان بیماری در زنان بالا یا حتی بالاتر از مردان است	

دلالت بر تماس با آزبست می‌کند و نشانگر اختلال ریوی نیست. افوزیون خوش خیم جنب، ممکن است ایجاد شود. مایع نوعاً آگزودایی، سروزی یا آلوده به خون است. این افوزیون ممکن است پیشرفتی آهسته داشته باشد و یا به‌طور خود بخودی از بین برود.

کدورت‌های خطی یا نامنظمی است که معمولاً ابتدا نواحی تحتانی تر ریه را گرفتار می‌کند نشانه‌ی تشخیصی رادیوگرافی قفسه سینه در آزیستوز است. در بعضی موارد در نواحی ریوی حاشیه قلبی غیرواضح یا نمای شیشه‌ای مات^۱ دیده می‌شود. در مواردی که تغییرات پرتونگاری وضوح کمتری دارد، HRCT می‌تواند تغییرات مشخصی را به صورت خطوط منحنی - صاف^۲ تحت جنبی ۵ تا ۱۰ میلی‌متری که ظاهراً با سطح جنب موازی هستند را نشان دهد (شکل ۱-۳۱۱).

تست‌های عملکرد ریوی، الگویی تحدیدی همراه با کاهش حجم‌های ریوی و ظرفیت انتشار را نشان می‌دهد. همچنین ممکن است شواهد انسداد خفیف راه هوایی (به دلیل فیروز دور برونشبولی) مشاهده شود.

به علت اینکه هیچگونه درمان اختصاصی برای بیماران مبتلا به آزیستوز وجود ندارد، مراقبت حمایتی همانند اقدامات لازم برای هر بیمار مبتلا به فیروز بینابینی منتشر - با هر علتی - می‌باشد. به‌طور کلی، مواردی که جدیداً تشخیص داده شده‌اند ریشه در تماس‌هایی دارند که سال‌ها قبل صورت گرفته است.

سرطان ریه (فصل ۱۰۷)، شایعترین سرطانی است که با تماس با آزبست ارتباط دارد. موارد بسیار زیاد سرطان ریه (تمام انواع) در کارگران معادن آزیست پس از گذشت حداقل ۱۵ تا ۱۹ سال از اولین تماس ایجاد می‌شود. افرادی که تماس بیشتری دارند در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری می‌باشند. علاوه بر این به نظر می‌آید که در افراد سیگاری که با آزیست نیز تماس دارند بجای اثر تجمعی این دو که مورد انتظار ماست اثری چند برابر آن ایجاد می‌شود.

مزوتلیوم‌های (فصل ۳۱۶) جنبی و صفاقی نیز با آزیست ارتباط دارند. برخلاف سرطان‌های ریه، به‌نظر نمی‌رسد که این تومورها با استعمال دخانیات مرتبط باشند. تماس نسبتاً کوتاه‌مدت با آزیست، مساوی یا کمتر از ۱ تا ۲ سال در حدود ۴۰ سال گذشته، با ایجاد مزوتلیوما همراه بوده است (مشاهده‌ای که براهمیت بررسی سابقه کامل تماس

محیطی تأکید دارد). هرچند در مقایسه با سرطان ریه، خطر مزوتلیوما در کارگران تماس داشته با آزیست بسیار کمتر است، اما در آغاز قرن ۲۱، سالانه بیش از ۲۰۰۰ مورد در ایالات متحده گزارش شده است.

از آنجا که مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که بیش از ۸۰٪ مزوتلیوم‌ها در ارتباط با تماس با آزیست هستند، مزوتلیوم ثابت شده در کارگری که تماس شغلی یا محیطی با آزیست دارد در بسیاری از مناطق آمریکا قانوناً قابل غرامت گرفتن است.

سیلیکوز

سیلیکای آزاد (SiO_2) یا کوارتز بلوری، علیرغم مناسب بودن تجهیزات محافظتی موجود از نظر تکنیکی، هنوز هم یک خطر عمده شغلی است. عمده‌ترین تماس‌های شغلی در مشاغل معدنکاری، سنگ بری، کار در صنایع تراشکاری، نظیر تولید سنگ، خاک رس، شیشه، و سیمان‌کار ساختمانی، بسته‌بندی پودر سیلیکا و معدن‌کاری سنگ خصوصاً گرانیت وجود دارد. در اغلب موارد فیروز ریوی پیشرونده (سیلیکوز) پس از سال‌ها و به‌صورت متناسب با دوز بوجود می‌آید.

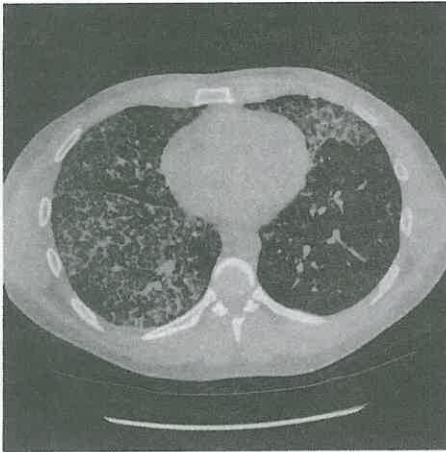
کارگرانی که از طریق کار با دستگاه شن پاش در فضای محدود، تونل زنی در سنگ‌هایی که حاوی مقادیر زیاد کوارتز (۲۵-۱۵٪) هستند و یا تولید صابون‌های ساینده در معرض قرار می‌گیرند، ممکن است تنها با ۱۰ ماه تماس، دچار سیلیکوز حاد شوند. ویژگی‌های بالینی و آسیب شناختی سیلیکوز حاد مشابه پروتئینوز حبابچه‌ای ریوی (فصل ۳۱۵) است. تصویر پرتونگاری به شکل تراکم یا ارتشاح ارزشی شدید، مشخصه سیلیکوز حاد در HRCT می‌باشد، و به الگوی «کفپوش چهل تکه»^۳ (شکل ۲-۳۱۱) معروف است. علی‌رغم قطع تماس، بیماری ممکن است شدید و پیشرونده باشد. شستشوی کامل ریه ممکن است به رفع علائم و کندکردن پیشرفت بیماری کمک کند.

در تماس‌های دراز مدت و با شدت کمتر، به‌طور کلاسیک کدورت‌های گرد کوچک در لوب‌های فوقانی پس از ۲۰-۱۵ سال در پرتونگاری معمولاً بدون رابطه با نارسایی عملکرد ریه ظاهر می‌شوند (سیلیکوز ساده). کلسیفیکاسیون غدد لنفاوی ناف ریه در حدود ۲۰٪ از موارد اتفاق می‌افتد و الگوی

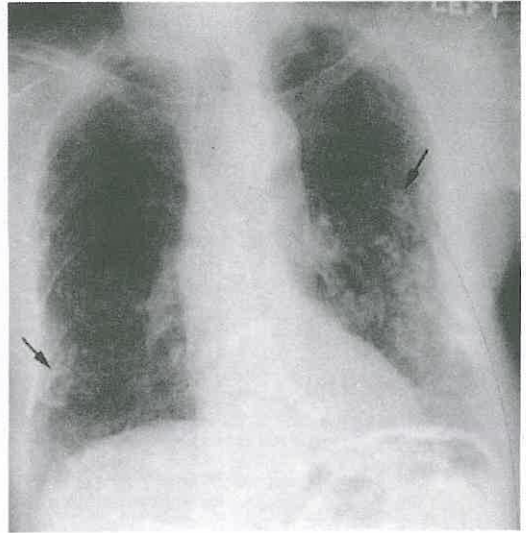
1. ground glass

2. curvilinear

3. crazy paving



شکل ۲-۳۱۱ سیلیکوز حاد. در CT اسکن با قدرت تفکیک بالا، ندول‌های متعدد کوچک به علت سیلیکوز دیده می‌شوند. علاوه بر آن، کدورت‌های شیشه مات منتشر همراه با ضخیم شدن تیغه‌های بین لوبی و درون لوبی که شکل‌های چندوجهی می‌سازند دیده می‌شوند، که به آنها کفپوش یا فرش چهل تکه گفته می‌شود.



A



B

ویژه «پوست تخم‌مرغی» دارد. ندول‌های سیلیکوزی ممکن است در HRCT راحت‌تر دیده شوند (**شکل ۳-۳۱۱**). فیروز ندولار ممکن است علیرغم قطع تماس، پیشرفت نماید و با بهم پیوستن و تشکیل مجموعه‌های^۱ غیرسگمانی یا توده‌های نامنظم با قطر بیش از ۱cm همراه باشد (سیلیکوز پیچیده). این توده‌ها کاملاً بزرگ می‌شوند و وقتی به اینجا می‌رسند، فیروز حجیم پیشرونده^۲ (PMF) خطاب می‌شوند. همراه با PMF از سیلیکوز ممکن است اختلال کارکردی قابل ملاحظه با خصوصیات انسدادی و تحدیدی وجود داشته باشد.

از آنجا که سیلیس باعث مرگ ماکروفاژهای حبابچه‌ای می‌شود، خطر عفونت‌های ریوی که دفاع اصلی بدن در برابر آنها، همین سلول‌ها هستند (مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، مایکوباکتری‌های آتیبیک و قارچ‌ها) در بیماران مبتلا به سیلیکوز افزایش می‌یابد. چون خطر سل فعال در این بیماران بیشتر است توصیه می‌شود مدت درمان سل نهفته طولانی‌تر باشد. عارضه بالینی بالقوه دیگر سیلیکوز، اختلال‌های خوددایمن بافت همبند مانند آرتریت روماتوئید یا اسکلرودرمی است. به علاوه، داده‌های همه‌گیری‌شناختی

شکل ۱-۳۱۱ آزیستوز. A. در پرتونگاری قدامی - خلفی ریه، پلاک‌های جنبی کلسیفیه دوطرفه دیده می‌شوند که به علت بیماری پرده جنب ناشی از آزیست می‌باشند. در لوب‌های تحتانی دوطرف، ضایعات محو خطی و مشبک دیده می‌شوند. B. نمای محوری با قدرت تفکیک بالا (HRCT) از قاعده ریه‌ها، ضایعات مشبک زیر جنبی دوطرفه را نشان می‌دهد (پیکان‌های سیاه) که معرف بیماری ریوی فیبروتیک به دلیل آزیستوز می‌باشند. خطوط زیر جنبی نیز مشاهده می‌شوند (پیکان‌های کوتاه) که مشخصه نسبی، نه اختصاصی، آزیستوز هستند. همچنین پلاک‌های کلسیفیه جنبی که معرف بیماری جنبی مرتبط با آزیست هستند (پیکان‌های سفید) در تصویر دیده می‌شوند (پیکان‌های سفید).

پرده جنب ارتباط دارد.

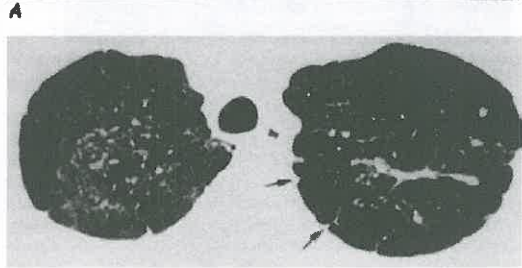
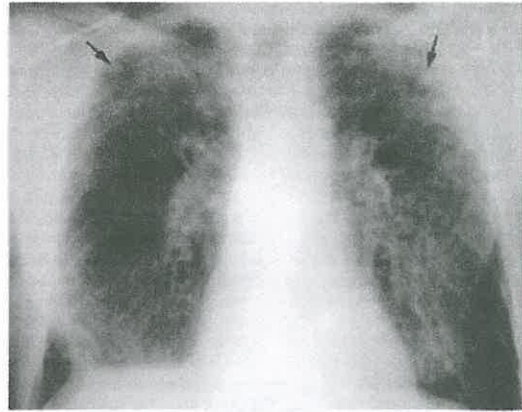
پنوموکونیوز کارگران معدن زغال سنگ^۵ (CWP)

تماس شغلی با غبار زغال سنگ با ایجاد پنوموکونیوز ارتباط دارد و در کشورهایی که در آنها معدن کاری زغال سنگ از صنایع مهم باشد، از اهمیت اجتماعی، اقتصادی و پزشکی فراوانی برخوردار است. پنوموکونیوز ساده شناسایی شده با پرتونگاری، در حدود ۱۰٪ کلیه معدن کاران و در ۵۰٪ معدن کاران آنتراسیت که بیش از ۲۰ سال با زغال سنگ تماس داشته‌اند دیده می‌شود. شیوع بیماری در کارکنان معادن زغال سنگ قیری^۶ پایین تر است.

پس از تماس طولانی با غبار ذغال سنگ (یعنی بعد از ۲۰-۱۵ سال)، کدورت‌های گرد کوچکی مشابه با سیلیکوز ایجاد می‌شوند. در اینجا هم مانند سیلیکوز، وجود ندول‌ها (CWP ساده) معمولاً با اختلال عملکرد ریوی همراه نیست. به نظر می‌رسد که اکثر علامت‌شناسی در موارد ساده پنوموکونیوز، به علت اثر غبار ذغال سنگ در ایجاد برونشیت مزمن و بیماری ریوی انسدادی بوده است (فصل ۳۱۴). اثر غبار ذغال سنگ، عوارض کشیدن سیگار را تشدید می‌کند.

پنوموکونیوز عارضه‌دار، در پرتونگاری با ندول‌هایی با قطر بیشتر یا مساوی ۱cm ظاهر می‌یابد که عموماً محدود به نیمه فوقانی ریه‌ها هستند. این وضعیت که شکلی از «فیبروز پیشرونده ریوی» (PMF) تلقی می‌شود با کاهش قابل ملاحظه ظرفیت انتشار همراه است و با مرگ‌ومیر زودرس ارتباط دارد. با وجود پیشرفت روش‌های حفاظتی در کارگران معادن زغال سنگ، موارد فیبروز پیشرونده ریوی در آمریکا بسیار زیاد است.

سندرم کاپلان^۷ (فصل ۳۸۰) که ابتدا در معدنکاران ذغال توصیف شد، بعداً در بیماران مبتلا به انواع گوناگونی از پنوموکونیوزها دیده شد. این سندرم، شامل آرتريت روماتوئید سروپوز تئو و ندول‌های ویژه پنوموکونیوز است. سیلیس خواص تحریک‌کننده سیستم ایمنی دارد و اغلب در غبارهای ذغال سنگ خشک وجود دارد.



شکل ۳-۳۱۱ سیلیکوز مزمن. A. پرتونگاری قدامی از ریه در بیمار مبتلا به سیلیکوز، ندول‌های محو با اندازه متغیر (پیکان‌ها) را نشان می‌دهد که در لوب‌های فوقانی بیشتر دیده می‌شوند. **B.** تصویر CT محوری قفسه سینه از قسمت رآسی ریه، ندول‌های کوچک متعدد را نشان می‌دهد که بیشتر در لوب فوقانی راست متمرکزاند. تعدادی از ندول‌ها در قسمت زیر جنب واقع هستند (پیکان‌ها).

کافی از «بنگاه بین‌المللی پژوهش سرطان»^۱، سیلیس را در فهرست کارسینوژن‌های احتمالی ریه قرار داده است.

دیگر سیلیکات‌های کم‌خطرتر شامل گل سرشور، خاک‌چینی (کائولن)، میکا، خاک‌های دیانومه‌ای^۲، ژل سیلیکا، سنگ‌صابون^۳، غبارهای کربنات و غبارهای سیمان می‌باشند. عقیده بر این است ایجاد فیبروز در کارگرانی که در معرض این عوامل قرار دارند: یا به محتوای سیلیکای آزاد موجود در این غبارها مربوط است و یا در مورد مواد فاقد سیلیکای آزاد به مقادیر بالقوه زیاد گرد و غباری که این کارگران در معرض آن می‌باشند، بستگی دارد.

سیلیکات‌های دیگر از جمله تالک و ورمیکولیت^۴ ۲/۵ ممکن است آلوده به آزبست باشند. تماس مزمن با غبار تالک غبار و ورمیکولیت با ایجاد فیبروز و / یا سرطان ریه یا

1. International Agency for Research on Cancer

2. diatomaceous

3. soap stone

4. 2.5-vermiculite

5. Coal Worker's Pneumoconiosis

6. bituminous coal mines

7. Caplan's syndrome

سایر فلزات

در موارد نادر، ارتباط فلزات دیگر، از جمله آلومینیوم و دی‌اکسید تیتانیوم، با واکنش سارکوئیدمانند در بافت ریه مشاهده شده است. تماس با غبار حاوی کاربید تنگستن که به «فلز سخت» هم مشهور است، ممکن است موجب پنومونیت بینایی غول آسا شود. کبالت از مواد متشکله کاربید تنگستن است و احتمالاً عامل سببی پنومونیت بینایی و آسم شغلی می‌باشد. تماس با کاربید تنگستن بیشتر در صنایع سازنده ابزار، رنگ، تیغه آره، و سر مته شایع است. پرداخت‌گری الماس نیز ممکن است فرد را در معرض غبار کبالت قرار دهد. در برخورد با بیماران مبتلا به بیماری بینایی ریه، همواره باید راجع به تماس با بخارات یا غبارهای فلزی سؤال کرد. بخصوص در مواردی که تشخیص سارکوئیدوز مطرح است، حتماً باید احتمال بیماری بریلیومی مزمن را در نظر داشت.

سایر غبارهای غیر آلی (معدنی)

اغلب غبارهای غیر آلی که تاکنون مورد بحث قرار گرفته‌اند، موجب تولید ماکول یا تغییرات فیبروتیک بینایی در ریه می‌شوند. گروه دیگری از غبارهای آلی و غیر آلی (جدول ۳۱-۱) و بعضی از غبارها که قبلاً مورد بحث قرار گرفتند با ترشح شدید و مزمن موکوس (برونشیت مزمن)، با یا بدون کاهش سرعت جریان بازدمی همراه‌اند. این اختلالات عمدتاً ناشی از کشیدن سیگار بوده و هنگام نسبت دادن بعضی از اجزای بیماری به تماس‌های شغلی و محیطی باید کشیدن سیگار را نیز در نظر داشت. بیشتر مطالعات بیانگر آن هستند که اثر تماس با غبار و کشیدن سیگار، تجمعی است. الگوی این اثر مشابه تغییراتی است که هنگام سیگار کشیدن اتفاق می‌افتد و بیانگر آن است که التهاب مجاری هوایی کوچک ممکن است اولین پاسخ پاتولوژیک در موارد بروز بیماری انسدادی ریه باشد، و تداوم تماس ممکن است به برونشیت مزمن و COPD بیانجامد.

غبارهای آلی

برخی از بیماری‌های اختصاصی مربوط به غبارهای آلی به تفصیل در فصل‌های مربوط به آسم (فصل ۳۰۹) و پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت (فصل ۳۱۰) شرح داده شد.

بیماری بریلیومی مزمن

بریلیوم^۱ یک فلز سبک‌وزن با قدرت کششی است که به خوبی جریان برق را هدایت می‌کند و به دلیل توانایی جذب نوترون‌ها، ارزش زیادی در کنترل واکنش‌های هسته‌ای دارد. هرچند بریلیوم ممکن است پنومونیت حاد ایجاد کند، اما بیشتر موجب بیماری التهابی گرانولوماتوی مزمن مشابه سارکوئیدوز می‌شود (فصل ۳۹۰). اگر از بیمار مبتلا به سارکوئیدوز به طور اختصاصی درباره تماس‌های شغلی با بریلیوم در تولید آلایژها، سرامیک، وسایل الکترونیکی با تکنولوژی بالا سؤال نشود، ممکن است ارتباط سبب‌شناختی بیماری با تماس شغلی به کلی نادیده گرفته شود. آنچه که بیماری بریلیومی مزمن^۲ (CBD) را از سارکوئیدوز افتراق می‌دهد، شواهد پاسخ ایمنی سلولی اختصاصی (یعنی افزایش حساسیت تأخیری) به بریلیوم است.

آزمونی که معمولاً این پاسخ را نشان می‌دهد تست تکثیر لنفوسیتی بریلیوم (BeLPT) است. در این آزمون، لنفوسیت‌های حاصل از خون یا شستشوی برونکوالوئولار، در حضور نمک‌های بریلیوم در آزمایشگاه تکثیر داده شده و تکثیر آنها با لنفوسیت‌های تحریک نشده مقایسه می‌شود. تکثیر لنفوسیت‌ها معمولاً با جذب تیمیدین نشاندار سنجیده می‌شود.

یافته‌های پرتونگاری قفسه سینه مشابه سارکوئیدوز است (ندول همراه با خطوط تیغه‌ای)، جز آنکه آدنوپاتی ناف ریه شیوع کمتری دارد. نتایج تست عملکرد ریوی، همانند سارکوئیدوز است و ممکن است نقایص تهویه‌ای با الگوی تحدیدی و / یا انسدادی و کاهش ظرفیت انتشار را نشان دهد. در اوایل بیماری، هم پرتونگاری‌های قفسه سینه و هم تست‌های عملکرد ریوی ممکن است طبیعی باشند. معمولاً برونکوسکوپ فیبراپتیک همراه با بیوپسی ترانس برونشیل ریه، برای تشخیص بیماری بریلیومی مزمن (CBD) ضرورت می‌یابند. در فرد حساس شده به بریلیوم، وجود گرانولوم‌های غیرپنیری یا ارتشاح منوسیتی در بافت ریه، تشخیص را قطعی می‌کند. در بیوپسی ریه، تجمع سلول‌های CD4+ T مختص بریلیوم، در نقاط التهاب گرانولوماتو مشاهده می‌شود. آسیب‌پذیری در برابر CBD، با آلل‌های HLA-DP ارتباط زیادی دارد. این آلل‌ها مسئول پردازش اسید گلوتامیک در جایگاه ۶۹ روی زنجیره β هستند.

1. beryllium

2. chronic beryllium disease

بسیاری از این بیماری‌ها براساس محیط و زمینه‌ای که در آن یافت می‌شوند نامگذاری می‌گردند، مثلاً بیماری ریه کشاورزان^۱، بیماری کارگر مالت^۲، بیماری کارگر چارچ خوراکی^۳. غالباً ارتباط زمانی علایم با تماس بهترین شاهد تشخیصی را فراهم می‌آورد. سه گروه شغلی برای بحث ما انتخاب شده‌اند زیرا این سه گروه بیشترین تعداد بیماران مبتلا به بیماری‌های ناشی از غبارهای آلی را شامل می‌شوند.

غبار پنبه (بیسینوز) کارگرانی که به طور حرفه‌ای در معرض غبار پنبه (همچنین غبار کتان، کنف، یازوت) در تولید نخ مورد نیاز برای ساخت پارچه و طناب قرار دارند، در خطر سندرم شبه آسم با عنوان بیسینوزیس هستند. تماس با ذرات پنبه در تمام مراحل تولید وجود دارد ولی بیشتر در بخش‌هایی از کارخانه که مسئول آماده کردن پنبه قبل از مرحله رسیدگی هستند، یعنی مراحل دمیدن، مخلوط‌سازی و شانه‌زنی (صاف‌کردن رشته‌ها)، رخ می‌دهد. ریسک ابتلا به بیسینوز مرتبط با ذرات نخ و سطح اندونوکسین در محیط کار است.

از نظر بالینی، بیسینوز در مرحله اولیه با تنگی نفس گاهگاهی و در مرحله دیررس با تنگی نفس منظم در پایان اولین روزکاری هفته (تنگی نفس دوشنبه‌ها) مشخص می‌شود. کارگران ممکن است کاهش محسوسی در FEV₁ خود در طی نوبت کاری روز شنبه (در کشورهای غربی: روز دوشنبه - م) نشان دهند. در ابتدا علایم در روزهای بعدی هفته تکرار نمی‌شوند. ولی در ۲۵-۱۰٪ کارگران، بیماری ممکن است پیشرونده باشد و تنگی نفس در طول هفته کاری عود کند یا باقی بماند. پس از بیش از ۱۰ سال تماس، احتمال وجود الگوی انسدادی در آزمون کارکرد ریوی کارگرانی که علایم راجعه دارند بیشتر است. به‌طور کلی بیشترین درجات اختلال در سیگاری‌ها دیده می‌شود.

تماس با غبار می‌تواند هودهای اضافه، افزایش تهویه عمومی، عوامل مرطوب‌سازی کاهش یابد. با این وجود، استفاده از وسایل محافظتی تنفسی فردی در انجام برخی کارها برای کارگران مورد نیاز است. مراقبت‌های منظم و مکرر از نظر عملکردهای ریه در کارگران در معرض تماس با غبار پنبه به کمک اسپرومتری قبل و بعد از شیفت کاری طبق معیار OSHA مورد نیاز است. همه کارگرانی که علایم مداوم

یا درجات قابل ملاحظه‌ای از کاهش عملکرد ریوی دارند باید به مناطقی که خطر تماس کمتری وجود دارد، منتقل شوند.

غبار غلات در دنیا تعداد زیادی از کشاورزان و کارگران در انبارها در معرض ذرات غلات هستند. نحوه تظاهر بیماری در کارگران نقاله‌های مکانیکی غلات یا کارخانجات آسیای آرد و علوفه تقریباً نظیر تظاهرات ویژه مربوط به سیگاری‌هاست یعنی سرفه مداوم، ترشح مفرط موکوس، ویز و تنگی نفس هنگام فعالیت، کاهش FEV₁ و کاهش نسبت FEV₁/FVC (فصل ۳۰۶).

غلظت غبار در نقاله‌های مکانیکی گندم تنوع زیادی دارد ولی به‌نظر می‌رسد که از ۱۰,۰۰۰ µg/m³ بیشتر باشد و که بیماری از توان اندازه‌یست می‌توانند وارد دستگاه تنفس شوند. اثر تماس با غبار غلات با اثر کشیدن سیگار خاصیت جمعی داشته و حدود ۵۰٪ از کارگرانی که سیگار می‌کشند دچار علایم هستند. شواهد انسداد در آزمون‌های کارکرد ریوی بیشتر در کارگرانی که سیگار می‌کشند دیده می‌شود. همانند بیسینوز، اندونوکسین ممکن است در برونشیت مزمن و COPD ناشی از غبار غلات نقش داشته باشد.

ریه کشاورزان این حالت ناشی از قرارگیری در معرض یونجه‌های خشک کپک زده‌ای است که حاوی اسپورهای آکتینومیسیت حرارت دوست می‌باشند (فصل ۳۱۰). این اسپورها موجب پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت می‌شوند. فردی که به بیماری حاد ریه کشاورزان مبتلا شود، ۴ تا ۸ ساعت پس از تماس دچار تب، لرز، احساس ناخوشی، سرفه و تنگی نفس بدون ویز می‌گردد. بدیهی است توجه به سابقه تماس برای افتراق این بیماری از آنفلونزا و پنومونی با علایم مشابه ضروری است. در شکل مزمن بیماری، سابقه حملات مکرر به دنبال تماس‌های مشابه برای افتراق این سندرم از سایر علل فیبروز پراکنده (مثل سارکوئیدوز) مهم است.

انواع گوناگونی از سایر غبارهای آلی با وقوع پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت ارتباط دارند (فصل ۳۱۰). در مورد بیمارانی که با پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت مراجعه می‌کنند، سئوال‌ات اختصاصی و دقیق درباره شغل،

1. mushroom worker's disease

2. malt worker's disease

3. mushroom worker's disease

واسطه آنتی‌بادی IgE نیاز نیست. پنومونیت افزایش حساسیت، همانند واکنش‌هایی که در برابر دی‌ایزوسیانات و اسید آنهیدرید شرح داده شد، در کارگران این صنایع مشاهده می‌شود.

پلیمرهای فلئوئوردار^۱ مانند تفلون، که در حرارت عادی هیچ واکنشی ایجاد نمی‌کنند، ممکن است با گرم شدن تبخیر شوند. مواد استنشاق شده باعث سندرم خاصی به صورت تب، لرز، بی‌حالی و گاهی خس‌خس خفیف می‌شوند که به آن تب بخار پلیمر^۲ می‌گویند. ممکن است سندرم مشابهی به نام تب ناشی از دود فلز^۳ در نتیجه تماس حاد با بخار اکسید روی از جوشیدن استیل گالوانیزه، ایجاد شود. این سندرم ممکن است چندساعت پس از کار شروع شود و در عرض ۲۴ ساعت برطرف می‌شود و با تماس مجدد، عود می‌کند.

دو عامل دیگر اخیراً در ارتباط با بیماری بینایی بالقوه شدید ریه شناسایی شده‌اند. تماس شغلی با نایلون پودر شده^۴ می‌تواند موجب برونشوپیت لنفوسیتی شود، و کارگرانی که با دی‌استیل در تولید ذرت بو داده سروکار دارند (برای ایجاد طعم «کره» به کار می‌رود) غذاهای دیگر ممکن است دچار برونشوپیت ابلیتران (فصل ۳۱۵) شوند.

فاجعه مرکز تجارت جهانی پیامد حمله به مرکز تجارت جهانی^۵ (WTC) در ۱۱ سپتامبر ۲۰۰۱، مواجهه نسبتاً شدید تعداد زیادی از آتش‌نشانان و سایر افراد تیم نجات با غبار حاصل از فروپاشی ساختمان‌ها بود. بررسی محیطی و تعیین ویژگی‌های شیمیایی غبارهای مرکز تجارت جهانی نشان داد که انواع گسترده‌ای از مواد بالقوه توکسیک در آن وجود داشتند، هرچند عمده غبار از سیمان پودر شده تشکیل شده بود. احتمالاً به دلیل خاصیت قلیایی شدید این غبار، آتش‌نشانان و کارگران مسئول پاکسازی، دچار سرفه و خس‌خس شدید همراه با خلط شدند. همچنین در بین افراد مقیم محلی نیز مواردی از سندرم‌های سرفه و خس‌خس جدید مشاهده شد. تماس شدید با WTC در بین آتش‌نشانان شهر نیویورک یا افت شدید عملکرد ریه در طی

سرگرمی‌ها یا سایر تماس‌های خانگی، در غالب مواقع، منبع عامل اتیولوژیک را مشخص می‌کند.

مواد شیمیایی سمی

مواد شیمیایی سمی که بر ریه اثر می‌گذارند، به‌طور کلی شامل گازها و بخارها هستند. حادثه شایع آن است که قربانی در فضایی محدود که تراکم مواد شیمیایی در آنجا به حد سمی رسیده، به دام می‌افتد. علاوه بر اثرات سمی اختصاصی ماده شیمیایی، قربانی اغلب دچار آنوکسی قابل ملاحظه‌ای می‌شود که می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در بقا یا مرگ فرد داشته باشد.

جدول ۲-۳۱۱ فهرست انواعی از عوامل سمی را که می‌توانند باعث واکنش‌های حاد و گاهی تهدیدکننده حیات در ریه ایجاد کنند، ارائه کرده است. حداقل در مطالعات حیوانی، نشان داده شده است که همه این عوامل در غلظت‌های کافی می‌توانند به‌طور حاد یا در اثر تماس مزمن، مجاری تنفسی تحتانی را تحت تأثیر قرار داده و ساختمان آلوئولی را تخریب کنند. بعضی از این عوامل ممکن است ناگهان در محیط ایجاد شوند (به زیر توجه شود).

مأمورین آتش‌نشانی و قربانیان آتش‌سوزی در معرض خطراستنشاق دود هستند که از نظر آماری جزء علل مهم نارسایی حاد قلبی - تنفسی است. در میان قربانیان آتش‌سوزی، مرگومیر ناشی از استنشاق دود بیشتر از مرگومیر حاصل از صدمه حرارتی است. مسمومیت با منواکسیدکربن و هیپوکسمی قابل ملاحظه ناشی از آن می‌تواند حیات فرد را تهدید کند (فصل ۴۳۷e). هنگام ارزیابی قربانیان استنشاق دود، باید استفاده از مواد صناعی (پلاستیک، پلی‌اورتان‌ها) را که به هنگام سوختن ممکن است انواعی دیگر از مواد سمی (مثل سیانید یا اسید هیدروکلریک) را آزاد کنند، مد نظر داشت. این قربانیان ممکن است دچار درجانی از التهاب دستگاه تنفسی تحتانی و/یا خیز ریوی شوند.

تماس با برخی مواد خاص با وزن مولکولی کم که در صنایع‌سازنده پلیمرهای صناعی، رنگ‌ها و پوشش‌ها به کار می‌روند (دی‌ایزوسیانات در پلی‌اورتان؛ آمین‌های معطر و اسید آنهیدرید در اپوکسیدها) با واکنش‌دهی بالایی همراه است و خطر آسم شغلی را بسیار افزایش می‌دهد. هرچند تظاهر این آسم شغلی، حساس‌سازی فرد است، مکانیسم با

1. fluoropolymers
2. polymer fume fever
3. meat wrappers asthma
4. nylon flock: در صنایع موسوم به flock، از نایلون به صورت رشته‌های خیلی ظریف یا پودر شده برای تهیه پارچه‌های ظریف یا روکش‌های لطیف (مثلاً در صنایع اتومبیل استفاده می‌کنند، در این صنایع خطر بیماری ریوی بالا است - م.
5. World Trade Ceuter

جدول ۲-۳۱۱		منتخبی از نمونه‌های شایع عوامل شیمیایی سمی مؤثر بر ریه	
ماده	تماس‌های خاص	اثرات حاد ناشی از تماس بالا	اثرات مزمن به دلیل سطوح نسبتاً پایین تماس
anhydrides	محصول استرهای رزین، رزین‌های پلی‌استر، چسبهای حرارتی	آوردگی بینی، سرفه	آسم، برونشیت مزمن، پنومونیت افزایش حساسیت
بخارهای اسیدی: H_2SO_4 و HNO_3	تولیدکنندگان کود شیمیایی، ترکیبات آلی کلردار، رنگها، مواد منفجره، محصولات لاستیک، پلاستیکها، کلیشه‌های فلزی	تحریک غشاهای مخاطی و ۳-۴ روز بعد، پنومونیت شیمیایی	برونشیت و کاهش مختصر کارکرد ریوی در کودکان در اثر تماس با مقادیر زیاد در طول عمر.
آکروئین و سایر آلدهیدها	محصولات جانبی سوزاندن پلاستیک، چوب و کشیدن سیگار	آوردگی غشای مخاطی، کاهش عملکرد ریوی	تحریک مجاری تنفسی فوقانی
آمونیاک	بالایش نفت، کودهای شیمیایی، مواد محترقه، پلاستیکها، بیخچال‌سازی و سایر مواد شیمیایی	همانند بخارهای اسیدی اما برونشکتازی نیز گزارش شده است.	برونشیت مزمن، تحریک مجاری تنفسی فوقانی
بخارهای کادمیوم	ذوب فلزات، لحیم‌کاری، تولید باتری	آوردگی غشای مخاطی، سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS)	COPD
فرمالدئید	محصولات رزینی، جرم، لاستیک، فلزات و چوب؛ کارگران آزمایشگاه، مواد مومیایی کردن؛ از اسفنجهای عایق اورتان ساطع می‌شود.	همانند بخارهای اسیدی	سرطان نازوفارنکس
Halides و نمک‌های اسید (F, Br, Cl)	مواد سفیدکننده در صنایع کاغذ، خمیر کاغذ و نساجی؛ محصولاتی که با ترکیبات شیمیایی ساخته می‌شوند؛ لاستیک مصنوعی، پلاستیک، گندزداها، سوخت جت، بنزین	آوردگی غشاهای مخاطی، خیز ریوی؛ احتمال کاهش FVC یک تا دو سال بعد از تماس	تحریک مجاری تنفسی فوقانی، خونریزی بینی، تراکتوبرونشیت
سولفید هیدروژن	محصول فرعی بسیاری از فرآیندهای صنعتی، نفت، سایر فرآیندهای پالایش و ذخیره نفت خام	افزایش میزان تنفس و سپس ایست تنفسی، اسیدوز لاکتیک، خیز ریوی و مرگ	آوردگی ملتحمه، برونشیت مزمن، پنومونیت راجعه
ایزوسیانات‌ها (MDI, HDI, TDI)	تولید اسفنج‌های پولی‌اورتان، پلاستیکها، چسبها، کف‌پوشها	تحریک غشاهای مخاطی، تنگی نفس، سرفه، خس‌خس، خیز ریوی	تحریک مجاری تنفسی فوقانی، سرفه، آسم، پنومونیت، افزایش حساسیت، کاهش عملکرد ریه
دی‌اکسید نیتروژن	علوفه زمستانی، کلیشه‌های فلزی، مواد محترقه، سوخت جت، جوشکاری، محصول جانبی سوختن سوخته‌های فسیلی	سرفه، تنگی نفس، خیز ریوی، ممکن است ۱۲-۴ ساعت به تأخیر بیفتد؛ ممکن است به دنبال تماس حاد، برونشبولیت انسدادی ظرف ۶-۲ هفته ایجاد شود.	آمفیژم در حیوانات، برونشیت مزمن، ارتباط با کاهش کارکرد ریوی در کودکانی که تماس طولانی در طول عمر داشته‌اند.
آژن	جوشکاری با قوس الکتریکی، سفیدکننده‌های آرد، مواد خوشبوکننده، دستگاههای فتوکپی ساطع می‌شود، آلاینده‌های فتوشیمیایی هوا	تحریک غشاهای مخاطی، خونریزی و خیز ریوی، کاهش گزرای عملکرد ریوی و افزایش مدت بستری در کودکان و بزرگسالانی که با مه رقیق تابستانی تماس داشته باشند.	افزایش مرگ‌ومیر قلبی عروقی در افراد مستعد

جدول ۳۱۱-۲

منتخبی از نمونه‌های شایع عوامل شیمیایی سمی مؤثر بر ریه (ادامه)

ماده	تماس‌های خاص	اثرات حاد ناشی از تماس بالا یا در سوانح	اثرات مزمن به دلیل سطوح نسبتاً پایین تماس
فسژن	ترکیب آلی، متالورژی (فلزشناسی)، تبخیر ترکیبات حاوی کلرین	برونشیت و خیز ریوی تأخیری	برونشیت مزمن
دی‌اکسید سولفور	محصول اسید سولفوریک، سفیدکننده‌ها، پوشش فلزات، غیرآهن، فرآوری غذا، یخچال، سوختن سوخته‌های فسیلی، صنعت خمیر کاغذ	آزدگی و تحریک غشای مخاطی، خونریزی بینی، برونکواسپاسم (در افراد مبتلا به آسم)	برونشیت مزمن

سال اول بعد از حادثه رابطه داشت. اخیراً نگرانی‌هایی در مورد افزایش خطر بیماری بینایی ریه به ویژه با ماهیت گرانولوماتوز وجود دارد.

سرطان‌های تنفسی در محیط

تماس‌های شغلی مسئول ۱۰٪ سرطان‌های ریه هستند. علاوه بر تماس با آزبست، سایر تماس‌های شغلی که در ارتباط با مواد سرطانزای تنفسی مشکوک یا قطعی هستند عبارت‌اند از، آکریلونیتریل، ترکیبات آرسینک، برلیوم، دو-کلرومتیل اتر، کروم (شش ظرفیتی)، هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای (از طریق کوره‌های کک)، فرمالدئید (بینی)، روغن ایزوپروپانول (سینوس‌های بینی)، گازخردل، سنگ‌های معدنی گوناگون که برای تولید نیکل خالص به کار می‌روند (نیکل کربونیل)، تالک (احتمال آلوده شدن به آزبست هم در معدن کاری و هم در خرد کردن)، وینیل کلراید (سارکوم)، مواد جوشکاری، چوب مورد استفاده در نجاری (فقط سرطان بینی)، اورانیم، کارگرانی که در خطر ایجاد سرطان ریه مرتبط با تشعشعات هستند، نه تنها شامل کارگرانی است که با پردازش اورانیم سر و کار دارند بلکه دربرگیرنده کارگرانی است که در عملیات معدن کاری زیرزمینی در معرض قرار می‌گیرند، یعنی جایی که اخلاف رادون ممکن است از تشکل‌های سنگی ساطع گردد.

ارزیابی از کارافتادگی

اصطلاح از کارافتادگی^۱ به معنای کاهش توانایی کارکردن به دلیل داشتن مشکلات طبی است. عموماً پزشکان فقط می‌توانند اختلال کارکرد فیزیولوژیک یا ناتوانی جسمی^۲ را

ارزیابی کنند، اما از کارافتادگی می‌تواند ناشی از عوامل غیرطبی مثل ندیدن آموزش‌های لازم و یا موانع دیگر برای استخدام فرد باشد. نحوه سنجش از کارافتادگی بسته به سازمان مسئول پرداخت غرامت، متفاوت است. برای مثال «اداره تأمین اجتماعی ایالات متحده» به شرطی پرداخت حقوق بیکاری برای جبران درآمد را می‌پذیرد که فرد ابداً قادر به انجام هیچ کاری نباشد، یعنی از کارافتادگی کامل داشته باشد. در بسیاری از ایالت‌های آمریکا، سیستم‌های پرداخت غرامت کارگران، پرداخت‌هایی برای از کارافتادگی نسبی را هم می‌پذیرند. در سیستم «اداره تأمین اجتماعی» اشاره‌ای به علت از کارافتادگی نمی‌شود، اما در سیستم‌های پرداخت غرامت به کارگران شاغل، باید وضعیت شغلی کارگر مشخص باشد.

در از کارافتادگی تنفسی، آزمون‌های عملکرد ریوی در حال استراحت (اسپیرومتری و ظرفیت انتشار) به عنوان اولین اقدام استفاده می‌شود، و اگر نتایج آزمون‌های استراحت با علایم بیمار همخوانی نداشت، از تست ورزش قلبی-ریوی (برای بررسی حداکثر مصرف اکسیژن) استفاده می‌شود. از تست تحریکی با متاکولین (برای ارزیابی واکنش‌دهی مجاری هوایی) نیز می‌توان برای بررسی بیماران آسمی که اسپیرومتری آنها طبیعی است، استفاده کرد. برخی از سازمان‌های پرداخت غرامت (مثل اداره تأمین اجتماعی)، جدول‌هایی اختصاصی برای طبقه‌بندی از کارافتادگی براساس نتایج تست عملکرد ریوی پیشنهاد کرده‌اند. چنانچه جدول‌های اختصاصی وجود نداشت می‌توان از دستورالعمل‌های انجمن پزشکی آمریکا استفاده کرد.

1. disability

2. impairment

تماس های محیطی عمومی

آلودگی هوای محیطی

در سال ۱۹۷۱ دولت آمریکا میزان استاندارد چند ماده آلاینده هوا را که معتقدند مسئول افزایش میزان بیماری های قلبی - تنفسی هستند، مشخص نمود. استانداردهای اولیه که توسط سازمان حفاظت از محیط زیست (EPA) جهت حفظ سلامت عمومی با حاشیه اطمینان کافی، تنظیم گردید، مربوطه به دی اکسید گوگرد، ذرات بسیار ریز، دی اکسید نیتروژن، ازن، سرب و منواکسید کربن بود. استانداردهای مربوط به هریک از این آلاینده ها به طور منظم و از طریق روندهای بازنگری گسترده که توسط EPA اجرا می گردد، با شرایط روز تطبیق داده می شود. برای اطلاعات بیشتر به پایگاه اینترنتی زیر مراجعه کنید:

(<http://www.epa.gov/air/criteria.html>)

مواد آلاینده هم توسط منابع ساکن (نیروگاهها و مجموعه های صنعتی) و هم منابع متحرک (خودروها) تولید می شوند و هیچیک از مواد آلاینده به طور مجزا ایجاد نمی شود. علاوه بر این ممکن است آلاینده ها پس از خروج از منبع توسط واکنش های شیمیایی تغییر یابند. به عنوان مثال، عوامل احیا کننده نظیر دی اکسید گوگرد و ذرات خارج شده از دودکش یک نیروگاه ممکن است در هوا واکنش داده و تولید سولفات ها و آئروسول های اسیدی نمایند و قادراند تا مسافت هایی طولانی در اتمسفر جابجا شوند. مواد اکسید کننده مثل اکسیدهای نیتروژن و اکسیدکننده های حاصل از دود اگزوز اتومبیل ها می توانند از طریق واکنش با نور خورشید، تولید ازن نمایند. اگرچه تفکرات ابتدایی محدود به لس آنجلس بود، فنوشیمی مشتق از ذرات (مه غلیظ) هم اکنون به عنوان یک مشکل در سراسر آمریکا و سایر کشورها وجود داشته است. اثرات حاد و مزمن تماس با این مواد در مطالعات بزرگ جمعیتی به اثبات رسیده است.

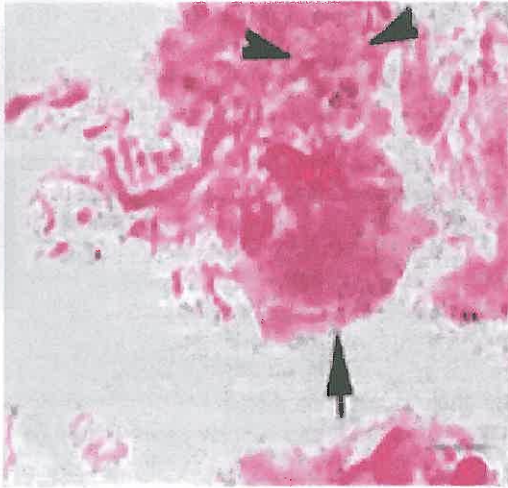
علایم و بیماری های همراه با آلودگی هوا نظیر حالاتی هستند که به طور معمول همراه با کشیدن سیگار ایجاد می شود. علاوه بر این، کاهش رشد عملکرد ریه و آسم با تماس مزمن گازهای مرتبط با ترافیک و ذرات قابل استنشاق که مختصری افزایش یافته است، مرتبط است. مطالعات جمعیتی در شهرها نشان دهنده افزایش استفاده از خدمات درمانی برای آسم و بیماری های قلبی ریوی و

افزایش میزان مرگ و میر است. مطالعات کوهرت که به مقایسه شهرهای دارای سطوح نسبتاً بالای تماس با ذرات و جوامی که آلودگی کمتری دارند، می پردازد، حاکی از آن است که در ساکنان قدیمی شهرهای آلوده فوق الذکر، بیماری و مرگ و میر ناشی از مشکلات قلبی - تنفسی بیشتر است. شواهد اپیدمیولوژیک قوی نشان می دهند که ذرات ریز عامل خطری برای مرگ و میر و ناتوانی قلبی عروقی است و نیازمند ارزیابی سم شناسی در یافتن مکانیسم زمینه ای است. استنشاق ذرات ریز عامل ایجاد استرس اکسیداتیو است که منجر به التهاب و آسیب ریه ها شده و پاسخ خودکار و التهابی سیستمیک آن می تواند باعث اختلال عملکرد اندوتلیال و/یا آسیب آن گردد. تحقیقات اخیر در زمینه اثر عوامل آلوده کننده هوا بر سلامت افراد، موجب شدید تر شدن استانداردهای کیفی هوای آمریکا در مورد ازن، اکسیدهای نیتروژن و ذرات خاص شده است. این یافته تا حدی باعث تأکید بیشتر بر تعمیم آگاهی عمومی از سطوح آلودگی است. در حال حاضر تنها می توان توصیه نمود که افراد مبتلا به اختلالات قلبی - ریوی قابل ملاحظه، در طی دوره هایی که میزان آلودگی بیش از استانداردهای فعلی است، در خانه اقامت کنند.

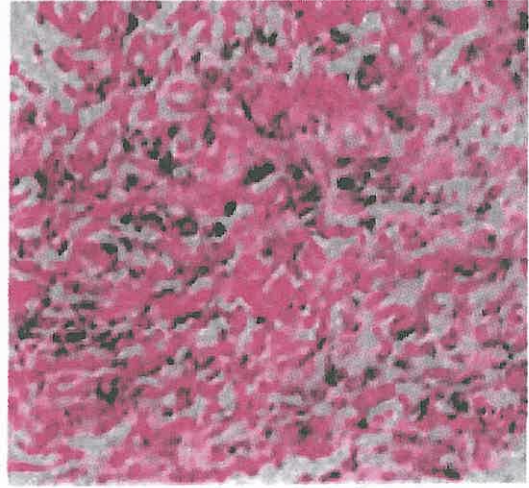
تماس های محیطی بسته

در این قسمت به مواجهه با دود سیگار در محیط (فصل ۴۷۰)، گاز رادون، دود سوختن چوب، و سایر عوامل بیولوژیک که درون فضاهای بسته تولید می شوند اشاره خواهیم کرد. نتایج چندین مطالعه حاکی از آن است که میزان ذرات قابل تنفس موجود در هر خانه نسبت مستقیم با تعداد افراد سیگاری موجود در آن خانه دارد. در تعدادی از مطالعات مشخص شده است که در کودکان متعلق به والدین سیگاری، میزان شیوع بیماری های تنفسی، به ویژه آسم، بیشتر و میزان کارکرد ریوی براساس نتایج اسپیرومتری ساده کمتر است. جدیدترین متا - آنالیز برای سرطان ریه و بیماری قلبی - تنفسی در ترکیب با داده های چندین مطالعه اپیدمیولوژی دود سیگار، افزایش خطر نسبی برای هر یک از موارد فوق حتی پس از تعدیل عمده ترین علل زمینه ساز، تقریباً ۲۵٪ افزایش دارند.

عقیده بر این است که گاز رادون^۱ عامل خطری برای سرطان ریه است. محصول عمده رادون (رادون ۲۲۲) گازی



A



B

شکل ۴-۳۱۱ ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک بیماری بینایی ریه در اثر دود زیست توده. A. همان‌طور که می‌بینید، رنگدانه آنتراکتیک در دیواره‌های حبابچه‌ها (پیکان‌های بالایی) و درون لکه حاصل از غبار رنگدانه‌دار (پیکان پایین تصویر) تجمع می‌یابند. B. در نمای قوی‌تر میکروسکوپ، مخلوطی از فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای حاوی کربن، مشاهده می‌شوند.

است. پاسخ‌های غیراختصاصی است که همراه با "سندرم ساختمان درسته" به وجود می‌آید که بهتر است به آن سندرم مرتبط با ساختمان گویند و هیچ عامل خاصی هم در رابطه با آن وجود ندارد. افراد مبتلا به این سندرم از انواع گوناگونی از علایم رنج می‌برند از جمله علایم تنفسی که تنها با اجتناب از تماس در ساختمان مربوطه تسکین می‌یابند. هنوز کاملاً مشخص نشده است که «بوها» یا دیگر تحریکات حسی تا چه حد در آغاز کردن پاسخ‌های بالقوه ناتوان‌کننده فیزیکی یا روانشناختی دخیل هستند و عواقب دراز مدت این نوع تماس‌های محیطی نیز هنوز شناخته نشده‌اند.

ملاحظات جهانی

به‌طور تخمینی، تماس با دودهای حاصل از زیست توده^۲ (حاصل از سوختن چوب، تپاله، تفاله غلات، زغال) در فضای درسته، مسئول بیش از ۴٪ از «سال‌های زندگی از دست رفته به علت ازکارافتادگی» (DALY) در سرتاسر جهان است که به دلیل عفونت‌های تنفسی تحتانی در کودکان، COPD و سرطان



است که از تجزیه پیاپی اورانیم ۲۳۸ به وجود می‌آید و پیش ساز مستقیم آن رادیوم ۲۲۶ است. میزان گاز رادون آزاد شده بستگی به مقدار رادیوم موجود در مواد زمین دارد. غلظت آن در فضای باز ناچیز است و در محیط بسته به میزان تهویه و اندازه فضایی که گاز به آن وارد شده است، بستگی دارد. مقداری که باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه می‌شود، ممکن است در ۱۰٪ از خانه‌های ایالات متحده آمریکا وجود داشته باشد. وجود افراد سیگاری در خانه می‌تواند مشکل را افزایش دهد زیرا اندازه ملکولی ذرات رادون به حدی است که می‌توانند به راحتی به ذرات دودی که استنشاق می‌شوند، اتصال یابند. خوشبختانه روش‌هایی در دسترس هستند که امکان ارزیابی و کاهش میزان تماس را فراهم می‌کنند.

سایر تماس‌های محیط بسته که با افزایش خطر آتوپی و آسم همراه‌اند شامل تماس با عوامل بیولوژیک خاص شناخته شده‌ای نظیر قارچ‌ها، آنتی ژن سوسک، مایت‌های گرد و غبار و پشم حیوانات خانگی می‌باشد. دیگر عوامل شیمیایی محیط بسته شامل عوامل تمیزکننده قوی (سفیدکننده و آمونیاک) فرمالدئید، عطرها و ذرات شیرابه‌های گیاهی، حشره کش‌ها و اکسیدهای نیتروژن ناشی از اجاق گاز می‌باشد. از جمله مسائلی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته

1. tight . building syndrome

2. biomass smoke

می‌کند و به انواع سیلندری و توبولار (شایع‌ترین نوع)، واریکوز و کیستی تقسیم می‌گردد.

بیماری‌های برونشکتازی

برونشکتازی علل عفونی و غیرعفونی دارد (جدول ۳۱۲-۱). علت زمینه‌ای بستگی به نحوه درگیری ریه دارد. برونشکتازی کانونی^۲ به درگیری یک منطقه از ریه اشاره دارد که می‌تواند ناشی از انسداد مجاری هواپی باشد و می‌تواند انسداد خارجی (نظیر فشار عقده‌های لنفاوی یا تومور پارانشیمال) یا داخلی (نظیر تومور راه‌های هوایی، آسیب‌کردن جسم خارجی یا آتزی برونش در اثر عوامل مادرزادی در زمان تشکیل مجاری هوایی) باشد. برونشکتازی منتشر یا برونشکتازی گسترده در ریه ظاهر می‌گردد و معمولاً علت آن بیماری عفونی یا سیستمیک است.

درگیری بیشتر بخش فوقانی ریه در فیبروز کیستی شایع‌ترین است و همچنین در فیبروز بعد از رادیاسیون، که توسط رادیاسیون تحت تأثیر قرار می‌گیرد، رخ می‌دهد. برونشکتازی با درگیری نواحی تحتانی ریه معمولاً به علت آسیب‌رسانی مکرر مزمن (نظیر اختلال حرکت مری در اسکلرودرمی)، مراحل انتهایی بیماری فیبروز ریه (نظیر برونشکتازی کششی^۳ در اثر فیبروز ایدیوپاتیک ریوی) یا عفونت‌های مکرر مرتبط با نقص ایمنی (به عنوان مثال هیپوگاماگلوبولینی) رخ می‌دهد. برونشکتازی ناشی از عفونت مایکوباکتریوم غیرتوبرکلوزیس (NTM) [شایع‌ترین کمپلکس مایکوباکتریوم-اویوم داخل سلولی^۴ (MAC) است] نواحی میانی ریه را گرفتار می‌سازد. علل مادرزادی برونشکتازی با درگیری بیشتر نواحی میانی ریه شامل سندرم مرک‌های بدون حرکت/ با حرکت بد^۵ است. درگیری مجاری هوایی مرکزی در اثر اسپرزیلوس برونکوپولمونز آلژیک (ABPA) رخ می‌دهد که طی آن واکنش ایمنی علیه اسپرزیلوس جدار برونش را تخریب می‌سازد. علل مادرزادی برونشکتازی مجاری هوایی مرکزی شامل کمبود غضروف در

ریه در زنان و بیماری‌های قلبی عروقی در مردان رخ می‌دهند. این میزان از بار بیماری‌ها، تماس با دود زیست توده در فضای بسته را در جایگاه سوم خطرات محیطی برای سلامتی قرار می‌دهد.

حدود نیمی از جمعیت جهان از سوخت‌های زیست توده برای پخت‌وپز، گرمایش یا آشپزی استفاده می‌کنند. این کار عمدتاً در نواحی روستایی کشورهای درحال توسعه روی می‌دهد. بسیاری از خانواده‌ها، سوخت‌های زیستی را در اجاق‌های دربازی که به‌ره‌وری کمی داشته، و در خانه‌هایی که تهویه مناسبی ندارند می‌سوزانند که زنان و کودکان را هر روز در تماس با مقدار زیادی دود قرار می‌دهد. در این خانه‌ها، میانگین ۲۴ ساعته ذرات ریز ظریف در دود زیست توده، ۲ تا ۳۰ برابر بالاتر از «میزان استاندارد کیفیت هوای ملی» در امریکا است.

مطالعات اپیدمیولوژیک به‌طور پایایی نشان داده‌اند بین تماس با دودهای زیست توده و برونشیت مزمن و COPD همبستگی وجود دارد به‌طوری که میزان تصادفی بودن^۱ آن بین ۳ و ۱۰ می‌باشد و با تماس طولانی‌تر افزایش می‌یابد. علاوه بر تماس‌های خانگی شایعی که زنان کشورهای درحال توسعه با دودهای زیست توده دارند، مردان این کشورها نیز ممکن است در محیط‌های شغلی، با این دودها تماس داشته باشند. از آنجا که مهاجرت از کشورهای توسعه یافته به ایالات متحده روبه افزایش است، بالینگران باید با اثرات تنفسی مزمن تماس با دودهای زیست توده که می‌تواند شامل بیماری ریوی بینابینی باشد، آشنا باشند (شکل ۴-۳۱۱). شواهد نشان می‌دهد که اجاق‌های جدید با دودکش می‌تواند دود حاصل از زیست توده و بیماری تنفسی در کودکان و زنان را کاهش دهد.

۳۱۲ برونشکتازی

Rebecca M. Baron

Miriam Baron Barshak

برونشکتازی به گشادی غیرقابل بازگشت مجاری هوایی گفته می‌شود که ریه را به صورت ناحیه‌ای یا منتشر درگیر

1. odds ratio
2. focal bronchiectasis
3. traction bronchiectasis
4. mycobacterium avium-intracellular complex
5. dyskinetic/immotile cilia syndrome

جدول ۱-۳۱۲		علل اصلی برونشکنازی و ارزیابی مورد نیاز	
نحوه درگیری ریه با برونشکنازی	علل (با مثال اختصاصی)	ارزیابی مورد نیاز	
ناحیه‌ای	انسداد (آسپیره جسم خارجی، توده، نومور)	تصاویر ریه (CXR و CT) - برونکوسکوپی	
منتشر	عفونت (باکتریال، مایکوباکتریوم غیر TB)	رنگ‌آمیزی گرم/کشت، کشت/رنگ‌آمیزی باسل اسید فست و قارچ. در صورت عدم یافتن با توژن انجام برونکوسکوپ و لاواژ برونکوالوئولار	
	ضعف ایمنی (هیپوگاماگلوبولینمی، عفونت HIV، برونشوپلیت انسدادی بعد از پیوند ریه)	شمارش کامل سلول‌های خونی، اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین، تست HIV	
	علل ژنتیک (فیبروز کیستی، سندرم کارناجر، کمبود α_1 آنتی‌تریپسین)	اندازه‌گیری سطح کلر عرق (فیبروز کیستی)، سطح α_1 آنتی‌تریپسین، بیوپسی / مسواک بینی و راه تنفسی (سندرم مژک‌های بی‌حرکت / با حرکت بد)، تست ژنتیک	
	علل اتوایمون، روماتولوژی (آرتریت روماتوئید، سندرم شوگرن، بیماری التهابی روده)، بیماری ایمنی (آسپریلوس برونکوپولمونر آلرژیک)	معاینه کامل مفاصل، تست سرولوژیک (فاکتور روماتوئید) ارزیابی آسپریلوس برونکوپولمونر آلرژیک به ویژه در آسم سرکش*	
	آسپراسیون مکرر	تست عملکردی بلع و قدرت کلی عصبی عضلانی	
	سایر علل (سندرم ناخن زرد، برونشکنازی کشش ناشی از فیبروز بعد از رادیاسیون یا فیبروز ایدیوپاتیک ریوی)	بسته به وضعیت بالینی دارد	
	ایدیوپاتیک	رد سایر علل	

* تست پوستی فعالیت آسپریلوس، اندازه‌گیری پرسپتین سرم برای آسپریلوس، سطح IgE سرم و تعداد ائوزینوفیل‌ها.

گرفتار می‌کند. در کل، شیوع برونشکنازی با افزایش سن افزایش می‌یابد. برونشکنازی در میان زنان شایع‌تر از مردان است.

در نواحی شیوع TB، برونشکنازی به عنوان سکل عفونت گرانولوماتوز رخ می‌دهد. برونشکنازی ناحیه‌ای ممکن است در اثر فشار بر مجاری هوا در اثر عقده‌های لنفاوی گرانولوماتوز و/یا انسداد داخل ناشی از تخریب عقده لنفاوی کلسیفیه به داخل مجاری هوایی (نظیر برونکولیتایزیس) رخ دهد. به ویژه در T.B با فعالیت مجدد، تخریب پارانشیم ناشی از عفونت منجر به برونشکنازی منتشر تری می‌گردد. به جز موارد مرتبط با T.B، افزایش بروز برونشکنازی غیرفیبروز کیستی با مکانیسم نامعلوم به عنوان مشکل بزرگی در کشورهای در



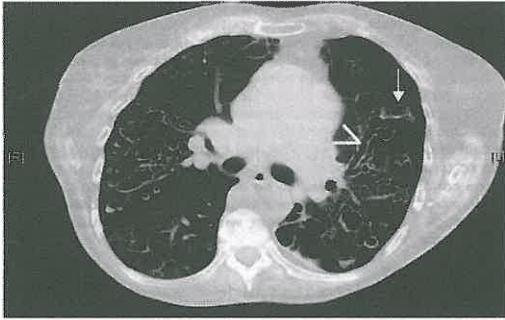
تراکتوبرونکومالی (سندرم مونیر - کاهن^۱) و سندرم ویلیامز - کمپبل^۲ است.

در بسیاری موارد، علت برونشکنازی نامعلوم است. در مطالعات موردی، در حدود ۲۵ تا ۵۰٪ بیماران مبتلا به برونشکنازی، علت ایدیوپاتیک است.

همه‌گیری‌شناسی

شیوع کلی گزارش شده برونشکنازی در ایالات متحده اخیراً افزایش یافته است، ولی همه‌گیری‌شناسی برونشکنازی بسته به سبب‌شناسی متغیر است. به عنوان مثال، بیماری‌رانی که با فیبروز کیستی متولد شده‌اند معمولاً دچار برونشکنازی بالینی در انتهای نوجوانی یا اوایل بزرگسالی می‌شوند، اگرچه تظاهرات غیرمعمول در سنین دهه سه و چهار ممکن است. در مقایسه، برونشکنازی ناشی از کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم داخل سلولی، زنان غیرسیگاری بیشتر از ۵۰ سال را

1. Mounier-Kuhn syndrome
2. Williams-Campbell syndrome



حال توسعه است. میزان بالای سوء تغذیه در برخی نواحی زمینه اختلال ایمنی و برونشکتازی را فراهم می‌سازد.

بیماری‌های ریوی و پاتولوژی

مکانیسم مورد قبول در برونشکتازی عفونی «نظریه چرخه معیوب» است که در آن حساس بودن به ابتلا به عفونت و ضعف پاک‌سازی سیستم موکوسیلیاری منجر به کلونیزه شدن میکروب‌ها در درخت برونشیل می‌گردد. برخی ارگانیسم‌ها نظیر سودوموناس آئروژینوزا تمایل به کلونیزه شدن در مجاری هوایی آسیب دیده و رشدن از سدهای دفاعی میزبان دارند. ضعف در سیستم پاک‌سازی موکوسیلیاری به دنبال علل ارثی نظیر فیبروز کیستی و سندرم مژک با حرکت بد رخ می‌دهد و یک عفونت شدید (نظیر پنومونی حاصل از بوردتلاپرتوسیس یا مایکوپلازما پنومونیه) می‌تواند منجر به تخریب راه‌های هوایی و پاک‌سازی ضعیف ترشحات گردد. حضور میکروب منجر به التهاب مزمن مداوم می‌گردد که خود عامل تخریب جدار راه‌های هوایی است و منجر به ادامه سیکل عفونت/التهاب می‌گردد. علاوه بر این، مدیاتورهای آزاد شده از باکتری با پاک‌سازی موکوسیلیاری تداخل دارد.

مطالعات قدیمی در مورد پاتولوژی برونشکتازی از دهه ۱۹۵۰ نشان‌دهنده التهاب قابل ملاحظه مجاری هوایی کوچک و تخریب جدار مجاری بزرگتر و نیز گشادی، از دست رفتن الاستین و عضلات صاف و غضروف است. مطرح شده است که سلول‌های التهابی موجود در مجاری هوایی کوچک منجر به آزاد شدن پروتئازها و سایر مدیاتورها نظیر گونه‌های فعال اکسیژن و سیتوکین‌های پیش‌ساز التهاب می‌گردند که عامل تخریب جدار مجاری هوایی بزرگتر است. علاوه بر این، پروسه التهابی در مجاری هوایی کوچکتر منجر به انسداد جریان هوا می‌گردد. آنتی پروتئازها نظیر α_1 آنتی تریپسین نقش مهمی را در خنثی‌سازی تخریب ناشی از الاستاز نوتروفیل و کشتن باکتری‌ها دارند. علاوه بر آمفیزم برونشکتازی نیز در بیماران با کمبود α_1 آنتی تریپسین دیده شده است.

مکانیسم مطرح در برونشکتازی غیر عفونی شامل واکنش ایمنی است که جدار برونش را تخریب می‌کند (نظیر بیماری‌های خودایمنی سیستمیک نظیر سندرم شوگرن، آرتریت روماتوئید). برونشکتازی کششی به گشادی مجاری هوا به علت نامنظمی پارانشیم ناشی از فیبروز ریوی (مثلاً

شکل ۱-۳۱۲ نمای CT قفسه سینه در برونشکتازی شدید. در نمای CT تعداد زیادی مجاری هوایی گشاد شده، در نمای طولی (نوک پیکان) و مقاطع عرضی (پیکان) دیده می‌شود.

فیبروز بعد از رادیاسیون و فیبروز ایدیوپاتیک ریوی) اتلاق می‌گردد.

علائم بالینی

شایع‌ترین تظاهر، سرفه مداوم خلطدار همراه با تولید خلط ضخیم و چسبنده است. یافته‌های بالینی شامل کراکل و خس‌خس در سمع ریه و در برخی موارد چماقی شدن انگشتان است. انسداد جریان هوا در حد خفیف تا متوسط معمولاً در تست‌های عملکردی ریه یافت می‌شود که با تظاهرات سایر بیماری‌ها نظیر COPD هم‌پوشانی دارد. حملات حاد برونشکتازی با تغییر در ماهیت تولید خلط، افزایش حجم و چرکی شدن آن تظاهر می‌کند. با این وجود علائم و نشانه‌های معمول عفونت ریه نظیر تب و ارتشاح جدید ممکن است دیده نشود.

تشخیص

تشخیص معمولاً بر پایه تظاهرات شامل سرفه مزمن مداوم با تولید خلط و ویژگی‌های تصویر ریه است. با وجود آن که گرافی ریه حساس نیست، وجود نمای «راه‌آهن»^۱ نشان‌دهنده مجاری هوایی گشاد شده در برونشکتازی است. تصاویر CT اختصاصی تر است و روش انتخابی جهت تأیید تشخیص است. یافته‌های CT شامل گشادی مجاری (به شدت خطوط موازی راه‌آهن^۲ یا نمای نگین و حلقه^۳، برش عرضی از مجاری با قطر حداقل ۱/۵cm در کنار عروق، نبود

1. tram track

2. signet-ring sign

کشت داشته باشد، یا یک نمونه بیوپسی با خصوصیات بافت‌شناسی عفونت مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس (نظیر گرانولوم یا مشاهده باسیل اسید فست در رنگ آمیزی) همراه با یک کشت مثبت خلط داشته باشد، یا مایع پلور (یا نمونه استریل خارج ریوی) در کشت مثبت باشد. مایکوباکتریوم آویوم داخل سلولی شایع‌ترین پاتوژن این دسته است و رژیم درمانی علیه آن در افراد بدون درگیری HIV شامل ماکرولید همراه با ریفامپین یا اتامبوتول است. انجام تست حساسیت به ماکرولید در موارد عفونت شدید با مایکوباکتریوم آویوم پیشنهاد شده است.

بهداشت برونش

روش‌های مختلفی جهت پاکسازی ترشحات در برونشکتازی به کار می‌رود که شامل هیدراتاسیون و عوامل هیپراسمولار (نظیر سالین هیپر تونیک)، تجویز موکولیتیک‌ها، استفاده از برونکودیلاتور و فیزیوتراپی ریه (نظیر درناژ وضعیتی، دق مکانیکی به کمک دست‌ها بر روی ریه، استفاده از وسایلی نظیر دریچه فشار بازدمی مثبت لرزشی، یا جلیقه با موج با فرکانس بالا در جدار قفسه سینه) می‌باشند. باز توانی ریوی و یک برنامه منظم تمرینی می‌تواند در پاکسازی ترشحات همانند سایر جنبه‌های برونشکتازی نظیر افزایش توان ورزشی و کیفیت زندگی کمک‌کننده باشد درناژ موکولیتیک (DNase)^۲ به صورت روتین در برونشکتازی مرتبط با فیبروز کیستی تجویز می‌گردد اما در انواع دیگر غیر مرتبط با فیبروز کیستی کاربرد ندارد زیرا نگرانی در مورد عدم تأثیر و توانایی تخریب وجود دارد.

درمان‌های ضد التهابی

کنترل پاسخ التهابی ممکن است در برونشکتازی مؤثر باشد و مطالعات نسبتاً کوچک دارای شواهد بهبود تنگی نفس، کاهش نیاز به آگونیست استنشاقی، کاهش تولید خلط همراه با گلوکوکورتیکوئید استنشاقی می‌باشند. با این وجود، تفاوت قابل توجهی در عملکرد ریه یا سرعت حملات برونشکتازی دیده نشده است. خطرات تضعیف ایمنی و سرکوب آدرنال باید به دقت در درمان ضد التهاب در برونشکتازی عفونی مورد توجه قرار گیرد. با این وجود، استفاده از گلوکوکورتیکوئید

تنگ‌شدن تدریجی برونش‌ها (شامل حضور ساختمان‌های توبولار در ۱cm از سطح پلور)، افزایش ضخامت جدار در مجاری هوایی دیلاته، ترشحات غلیظ (نمای "شکوفه درخت")^۳ یا کیست از جدار مجاری برونشی (به ویژه در برونشکتازی کیستی - شکل ۱-۳۱۲) می‌باشند.

رویکرد به بیمار: برونشکتازی

ارزیابی بیمار مبتلا به برونشکتازی نیازمند اخذ شرح حال بالینی، گرافی ریه و ارزیابی جهت تعیین علت زمینه است. ارزیابی برونشکتازی کانونی تقریباً همیشه نیازمند انجام برونکوسکوپی و رد انسداد مجاری هوا با توده زمینه‌ای یا جسم خارجی است. ارزیابی در برونشکتازی منتشر شامل آنالیز علل شایع (جدول ۱-۳۱۲) با توجه اولیه رد شدن CF است. تست عملکرد ریه بخش مهمی از ارزیابی عملکرد بیمار است.

برونشکتازی

درمان

درمان جهت کنترل عفونت و بهبود پاکسازی ترشحات و بهداشت برونش‌ها و کاهش بار میکروبی در مجاری هوا و به حداقل رساندن احتمال عفونت مکرر صورت می‌گیرد.

درمان آنتی‌بیوتیکی

آنتی‌بیوتیک علیه پاتوژن مسئول یا محتمل (معمولاً هموفیلوس آنفولانزا و سودوموناس آئروژینوزا) باید در حملات حاد، معمولاً برای حداقل ۷ تا ۱۰ روز و شاید برای مدت ۱۴ روز، تجویز گردد. تصمیم جهت درمان عفونت ناشی از مایکوباکتریوم غیر توبرکلوزیس دشوار است. زیرا این عوامل می‌توانند کلونیزه شده باشند یا واقعاً پاتوژن باشند و درمان طولانی‌مدت آنها تحمل نمی‌شود. توصیه‌های درمانی، معیار تشخیصی عفونت با این عوامل را هنگامی در نظر می‌گیرند که بیمار علائم و یافته‌های رادیولوژی بیماری ریوی را داشته باشد و حداقل دو نمونه خلط وی در کشت مثبت باشد، یا حداقل یک نمونه لاواژ برونکوالوئال (BAL) مثبت در

به اختلالات تنفسی مزمن (نظیر واکسن آنفولانزا و پنوموکوک) می تواند عفونت مکرر را کاهش دهد. در مورد قطع مصرف سیگار با بیماران مصرف کننده سیگار باید صحبت کرد.

پس از رفع عفونت حاد در بیماران با عفونت مکرر (≥ 3) حمله در سال)، استفاده از آنتی بیوتیک سرکوب کننده جهت حداقل کردن بار میکروبی و کاهش فرکانس حملات مطرح شده است اما استفاده از این روش در بیماران مبتلا به برونشکتازی با زمینه فیبروز کیستی بیشتر مورد توافق است. درمان های سرکوب کننده شامل ۱) استفاده از آنتی بیوتیک خوراکی (نظیر سیپروفلوکسازین) روزانه برای ۱ تا ۲ هفته در ماه ۲) استفاده از برنامه چرخشی در مصرف آنتی بیوتیک خوراکی (جهت کاهش ایجاد مقاومت دارویی) ۳) استفاده روزانه از آنتی بیوتیک های ماکرولیدی روزانه یا سه بار در هفته (با مکانیسم هایی غیر از فعالیت ضد میکروبی نظیر اثرات ضد التهابی و کاهش بیوفیلم های باسیلاری گرم منفی) ۴) استنشاق آنتی بیوتیک (محلول تورامایسین استنشاقی [TOBI]) و قراردادن بیماران بر برنامه چرخشی (۳۰ روز مصرف ۳۰ روز عدم مصرف) با هدف کاهش بار میکروبی بدون وجود عوارض جانبی ناشی از مصرف سیستمیک دارو ۵) استفاده منقطع از آنتی بیوتیک های وریدی (مثل clean-outs) جهت درمان برونشکتازی شدید تر و/یا پاتوژن مقاوم می باشند. در ارتباط با درمان ماکرولیدی (قسمت ۳ در بالا)، یک کارآزمایی دوسویه کور، کنترل با پلاسبو و تصادفی، اخیراً در مورد برونشکتازی غیر CF، بیان شده و دربرگیرنده سودمندی ماکرولیدهای طولانی مدت (آزیترومایسین یا اریترومایسین ۶ تا ۱۲ ماه) در کاهش میزان تشدید برونشکتازی، تولید موکوس، و اشکال عملکرد رویی است، از آنجایی که دو مورد از این مطالعات افزایش مقاومت به ماکرولید را در پاتوژن های کومنسال^۱ بدن گزارش داده، تمایل به استفاده عمومی ماکرولیدها را در این مرحله کاهش یافته و این سؤال نسبت به خطر ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی ناشی از این روش برخوردار است یا خیر. ایجاد MTM مقاومت به ماکرولید یک نگرانی مهم به شمار می رود، که درمان این عامل بیماری را دشوارتر ساخته است. بنابراین توصیه می شود قبل از آغاز درمان مزمن با ماکرولید، عفونت NTM رد شود.

خوراکی / سیستمیک ممکن است در درمان برونشکتازی به علت برخی علل نظیر ABPA یا برونشکتازی غیر عفونی به علت عوامل زمینه ای (شرایط خودایمنی فعال نظیر آرتريت روماتوئید یا سندرم شوگرن) مهم باشد. بیماران مبتلا به ABPA ممکن است از درمان طولانی مدت با عوامل ضد قارچ خوراکی نظیر ایتراکونازول سود برند.

موارد مقاوم

در برخی موارد، جراحی با برداشت ناحیه چرکی باید در نظر گرفته شود. در شرایط پیشرفته بیماری، پیوند ریه باید در نظر گرفته شود.

عوارض

در اکثر موارد شدید برونشکتازی عفونی، عفونت های مکرر و مصرف مکرر آنتی بیوتیک منجر به مقاومت به آنتی بیوتیک ها می گردد. در برخی موارد، ترکیب آنتی بیوتیک هایی که سمیت خاص خود را دارند ممکن است جهت درمان ارگاناسم های مقاوم مفید باشد. عفونت های مکرر می تواند منجر به آسیب عروق سطحی مخاطی گردد و خون ریزی و در موارد شدید، هموپتیزی خطرناک رخ می دهد. درمان هموپتیزی شدید معمولاً نیازمند لوله گذاری جهت حفظ بیمار، شناسایی منبع خون ریزی و حفاظت ریه بدون خون ریزی است. کنترل خون ریزی گاه نیاز به آمبولیزاسیون شریان برونشی و در موارد شدید، جراحی دارد.

پیش آگهی

نتایج برونشکتازی بسته به علت زمینه ای متغیر است و ممکن است بر شدت حملات و پاتوژن دخیل (موارد عفونی) تأثیر بگذارد. در یک مطالعه، کاهش در عملکرد ریه بیماران مبتلا به برونشکتازی به عللی غیر از فیبروز کیستی، مشابه بیماران مبتلا به COPD است و حجم فعال بازدمی در ۱ ثانیه (FEV_1) در سال ۵۵-۵۰ mL کاهش می یابد (در افراد نرمال میزان کاهش ۳۰-۲۰ mL در سال است).

پیشگیری

رفع شرایط نقص ایمنی (نظیر دادن گاماگلوبولین به بیماران مبتلا به کمبود ایمونوگلوبولین) و واکسینه کردن بیماران مبتلا

آزادسازی محصولات خارجی آلژینات^۱ نقش دارد) که برای عامل بیماری‌زا منفعت و برای میزبان پیش‌آگهی بدی دارد، دخیل است. ریشه‌کنی ارگانیسم‌هایی نظیر پseudomonas آروژینوزا به صورت زودهنگام در آبشار بیماری‌زایی مفید بوده است و اگر ادامه یابد به نظر می‌رسد پیش‌آگهی به طور چشم‌گیری بهبود یابد.

علاوه بر این، توجه زیاد و مداوم به بهداشت برونش می‌تواند پاکسازی ترشحات را افزایش داده و بار میکروبی در مجاری هوایی را کاهش دهد.

۳۱۳ فیروز کیستی

Eric J. Sorcher

اشکال بالینی

فیروز کیستی (CF) یک بیماری اتوزومال مغلوب مربوط به اختلال غدد برون ریز است که بافت‌های اپیتلیومی مختلفی را متأثر می‌سازد. محصول ژنی مسئول CF (تنظیم‌کننده‌ی هدایت خلال غشایی فیروز کیستی [CFTR]) به عنوان یک کانال آنیونی در سطح (لومنی) غشاهای پلاسمایی سلول‌های اپیتلیومی عمل کرده و حجم ترکیب ترشحات اگزوکرین را تنظیم می‌کند. افزایش درک پیچیده‌ی ژنتیک مولکولی CFTR و بیوشیمی پروتئینی غشاء، کشف داروی CF را تسهیل کرده به همراه تعدادی دارو که در اثر پیشرفت‌های حاصله حین آزمون‌های بالینی، به دست آمده‌اند.

تظاهرات تنفسی مرگ‌ومیر عوارض وسیع مرتبط با CF ناشی از ضعف تنفسی است که در اثر هیپروسیسکوزیته‌ی زیاد و ترشحات ربوی چسبیده که مجاری هوایی کوچک و متوسط را مسدود می‌کند ایجاد می‌شود. ترشحات مجاری در CF به دشواری پاک می‌شود و یک فلور ترکیبی باکتریال شامل استافیلوکوک اورئوس، هموفیلوس آنفولانزا، و pseudomonas آروژینوزا (در میان سایر پاتوژن‌ها) به صورت معمول از خلط CF کشت می‌شود. التهاب ربوی بالا در شرایط موکوس زیاد و عفونت مزمن باکتریال منجر به آسیب بافتی متناسب و تشدیدافت تنفسی می‌شود. ارگانیسم‌هایی نظیر pseudomonas آروژینوزا یک سروتیپ بیماری‌زا را نشان می‌دهد؛ یک کلونیزاسیون زودهنگام با وجود ژنتیک مشابه معمولاً زمینه‌ساز عفونت ربوی در طول عمر می‌تواند باشد. در طول چندین سال، pseudomonas آروژینوزا در سازگاری ریه‌های مبتلا به CF با تظاهرات موکوئید (در

یافته‌های پانکراسی اسم کامل بیماری، (فیروز کیستیک پانکراس)، اشاره دارد به تخریب عمیق بافت اگزوکرین پانکراس همراه با اسکار فیروزه و یا جایگزینی چربی، تکثیر کیستی، از دست رفتن بافت آسینار، و از بین رفتن ساختار نرمال پانکراس. به همین صورت در ریه ترشحات اگزوکرین چسبیده (که برخی مواقع توده‌ی سنگ مانند یا Concretions نام می‌گیرند) مجرای پانکراس را می‌بندند و تولید جریان آنزیم‌های گوارشی را به سمت دئودنوم مختل می‌کنند. عارضه‌ی نارسای اگزوکرین پانکراس شامل سوءجذب مزمن، رشد ضعیف، کمبود ویتامین‌های محلول در چربی، سطوح بالای تریپسینوژن فعال از نظر ایمنی سرم (تست تشخیصی مورد استفاده در غربالگری نوزاد)، و از دست رفتن توده سلول جزیره‌ای (islet cell) پانکراس است. دیابت ملیتوس مرتبط با CF در ۳۰٪ بزرگسالان بیمار تظاهر می‌یابد و به نظر می‌رسد ماهیت چند عاملی داشته باشد (دخیل در تخریب پیشرونده اندوکرین پانکراس، مقاومت انسولینی ناشی از استرس هورمون‌ها، و سایر عوامل).

آسیب سایر ارگان‌ها همانند ریه و پانکراس در CF، ترشحات غلیظ و چسبیده به تعداد دیگری از بافت‌های اگزوکرین نیز آسیب وارد می‌کنند. انسداد مجاری صفراوی داخل کبدی و فیروز پاراناشیم به صورت معمول در نمونه‌های پاتولوژیک همراه با سیروز چندلوبی در ۴ تا ۱۵٪ بیماران CF و نارسای قابل توجه کبدی ناشی از آن در میان بزرگسالان بیمار دیده می‌شود. محتویات مجرای روده معمولاً به سختی دفع می‌شود و منجر به ایلئوس مکنونوم (در حدود ۱۰ تا ۲۰٪ نوزادان مبتلا به CF دیده می‌شود) یا سندرم انسداد دیستال روده در افراد پیر می‌شود. مردان به ویژه با اینوولوسیون

(involution) کامل وازدفران و نازایی (علی‌رغم انجام اسپرما توژنز) تظاهر می‌کنند، و حدود ۹۹٪ مردان مبتلا به CF، نازا هستند. سبب‌شناسی این نقص آناتومیک عمده در سیستم ادراری - تناسلی مردانه هنوز به خوبی شناخته نشده است ولی ممکن است نشان‌دهنده اختلالات تکاملی ثانویه به انسداد ترشعی وازدفران باز باشد. اختلالات ترشعی مجرای تولید مثلی زنانه احتمالاً در افزایش بروز نازایی در میان زنان مبتلا به CF نقش دارد. شواهد رادیوگرافی سینوزیت در اکثر بیماران CF دیده می‌شود و با عوامل بیماری‌زای مشابه آنچه که از مجاری هوایی تحتانی به دست آمده مرتبط است.

بیماری‌زایی

تنظیم‌کننده هدایت خلال غشایی فیروز کیستیک (CFTR) CFTR یک پروتئین غشایی ایستگرا است که به عنوان یک کانال آنیونی ایتلیومی عمل می‌کند. این مولکول حاوی ۱۴۸۰ مولکول اسید آمینه است که مسیر و مجرای غیرفعال را برای انتقال کلرید و بی‌کربنات از طریق غشاهای پلاسمایی بافت‌های ایتلیومی رمزدهی می‌کند، که مسیر جریان یونی بسته به نیروی الکتریکی مکانیکی دارد. عملکرد در پیچه‌های CFTR شامل سیکل‌های تطبیقی بین حالات باز و بسته است و با هیدرولیز آدنوزین تری‌فسفات (ATP) افزایش می‌یابد. سیلان و جریان آنیونی به واسطه CFTR انجام می‌شود که شامل انتقال فعال برخلاف شیب غلظتی نیست ولی صرف انرژی حاصل از هیدرولیز ATP در اینجا به شکل مرکزی برای ایجاد ویژگی مکانیکی - شیمیایی کانال یونی و در پیچه‌ای است.

CFTR در سطح غشای پلاسمایی سلول‌های آسینار و سایر سلول‌های ایتلیومی قرار گرفته، جایی که میزان و ترکیب ترشحات غدد اگزوکرین را تنظیم می‌کند. در تعدادی از سلول‌های ایتلیومی، ترشح کلرید و بی‌کربنات با جریان غیرفعال آب دنبال می‌شود، و به انتقال و پاکسازی محصولات اگزوکرین کمک می‌کند. به موازات موکوس تنفسی، CFTR هم برای فراهم نمودن قطر مناسبی از لایه مایع پری‌سیلیاری^۱ (PCL) لازم است که امکان گسترش مژکی و انتقال نرمال موکوسیلیاری را فراهم می‌آورد. سلول‌های مجرای با کمبود CFTR، تظاهری از حذف PCL دارند که

منجر به کلاپس مژکی و اختلال در پاکسازی موکوس موجود می‌گردد (ویدئو ۱-۳۱۳). در غدد تحت موکوسی مجرای، CFTR به مقدار زیادی در آسینوس‌ها تظاهر می‌یابد و ممکن است در شکل‌گیری موکوس و خروج ترشحات غددی بر روی سطح مجرا دخیل باشد (شکل ۱-۳۱۳). در سایر غدد اگزوکرین که انتقال موکوس در آن‌ها مختل شده (همانند آسینوس‌ها و مجاری پانکراسی، کانالیکول صفراوی، مجرای روده‌ای)، مکانیسم بیماری‌زایی مشابهی نشان داده شده است. در این بافت‌ها، نیروی محرک برای ترشح کلرید و بی‌کربنات سطحی به نظر می‌رسد با واسطه CFTR آزادسازی مایع و الکترولیت در لومن را به پیش می‌برد، و رئولوژی (م. علم مطالعه جریان مواد) مناسبی از موسین‌ها و سایر محصولات اگزوکرین ارائه می‌دهد. نقص در این مکانیسم در هیدراتاسیون نرمال و انتقال ترشحات غددی اختلال ایجاد می‌کند و به صورت گسترده به عنوان عامل مستقیم انسداد مجرای با آسیب بافتی متعاقب آن محسوب می‌گردد.

التهاب و تغییر شکل ریوی در مجاری هوایی در CF

یک پاسخ التهابی نوتروفیلی شدید و سخت، به آزادسازی پروتئازها و اکسیدان‌ها وجود دارد که منجر به تغییر شکل مجاری هوایی و برونشکتازی می‌شود. التهاب شدید ریوی به مقدار زیادی توسط عفونت مزمن تنفسی تحریک می‌شود. ماکروفاژهای مستقر در ریه‌های مبتلا به CF ایجاد سیتوکین‌های پیش‌التهابی را که در ایمنی واکنشی سازگار و ذاتی دخیل است را تقویت می‌کنند. ناهنجاری‌های وابسته به CFTR در ترکیب مایع سطحی مجاری هوایی (نظیر PH) به عنوان عوامل ضعف در از بین بردن باکتری‌ها در ریه‌های مبتلا به CF گزارش شده است. نقش CFTR به عنوان واسطه‌ای مستقیم پاسخ‌دهی التهابی و یا تغییر شکل ریوی، زمینه مهمی را برای تحقیق فراهم می‌آورد.

ژنتیک مولکولی توالی DNA مربوط به CFTR

بیماران (و سایرین) در سراسر جهان بیش از ۲۰۰۰ نوع آلل را مشخص نمود؛ هرچند تنها ۱۰٪ این‌ها به عنوان جهش‌های عامل بیماری به خوبی مشخص شده‌اند. تعیین ترنس

سرزمین‌های اشغالی است. گروه‌های اضافی جهش CFTR شامل نقایص در منافذ کانال یونی (کلاس IV)، اتصال یا Splicing در RNA (کلاس IV)، و افزایش جابجایی غشای پلاسمایی است (شکل ۲-۳۱۳).

تشخیص

تشخیص CF بخشی براساس علائم بالینی، تاریخچه خانوادگی، یا غربالگری مثبت نوزادی است. آنالیز جهش CFTR همراه با اندازه‌گیری الکترولیت‌های عرقی آزمون‌های تشخیصی اصلی را فراهم می‌آورد. ارزیابی بر پایه DNA به طور کلی تعدادی از بیماری‌های مرتبط با جهش‌ها را برآورد می‌کند؛ نموداری که ۲۰ تا ۸۰ نقص ژنی را مشخص می‌کند در منابع تبلیغاتی در دسترس است. در موارد دشوار، تعیین توالی اگزونی CFTR همراه با آنالیز محل اتصالات و فاکتورهای کلیدی تنظیم قابل دستیابی است. الکترولیت‌های عرق متعاقب یونفورز بیولوکارپین شامل ارزیابی تشخیص بسیار با ارزشی است که در آن سطوح کلرید در افراد مبتلا به CF به طور قابل ملاحظه نسبت به افراد غیر CF افزایش یافته است. نتیجه تست عرق به مقدار زیادی اختصاصی بوده و به عنوان نقطه‌ای اتکای تشخیصی برای چندین دهه و تا قبل از امکان تعیین ژنوتیپ CFTR به حساب می‌آمده است. نکته‌ی قابل توجه آن‌که، هیپرویسکوزیته در عرق اکراین، صورت بالینی بیماری نیست. عملکرد مجاری عرق در بازجذب کلرید از ترشحات اولیه عرق، توسط حلقه غددی صورت می‌گیرد. سوء عملکرد CFTR منجر به کاهش جذب کلرید از لومن مجرای می‌شود CFTR و الکترولیت‌های عرق کمک‌کننده نیستند، اندازه‌گیری‌های *in vivo* برای یون‌های تحت جابجایی در مجاری هوایی بینی می‌تواند به عنوان یک آزمون اختصاصی برای CF و در برخی مراکز ارجاع مورد استفاده قرار گیرد. برای مثال، اختلال بالای بار خلال غشایی (وابسته به سدیم) در بافت اپیتلیوم مجاری هوایی و عدم ترشح وابسته به ایزوپروترونل CFTR در نمونه‌های بیوپسی گرفته شده از مخاط رکتوم می‌تواند انجام شود.

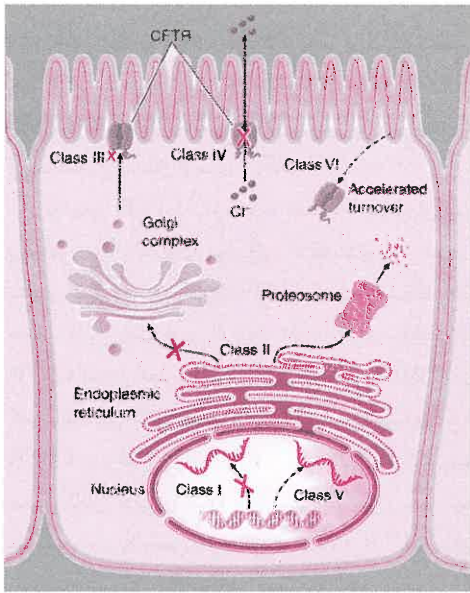
پیچیدگی فنوتیپ CF

CF به صورت کلاسیک در کودکی و با سرفه خلط‌دار و

ورژن‌های یک نوکلئوتید منفرد یا سایر پلی‌مورفیسم‌ها با ارتباط سببی معمولاً مسئله‌ی دشواری است. منبع CFTR2 (www.cftr2.org)، گونه‌های ژنی را با یک نقش سبب‌شناسی واضح ترسیم می‌کند.

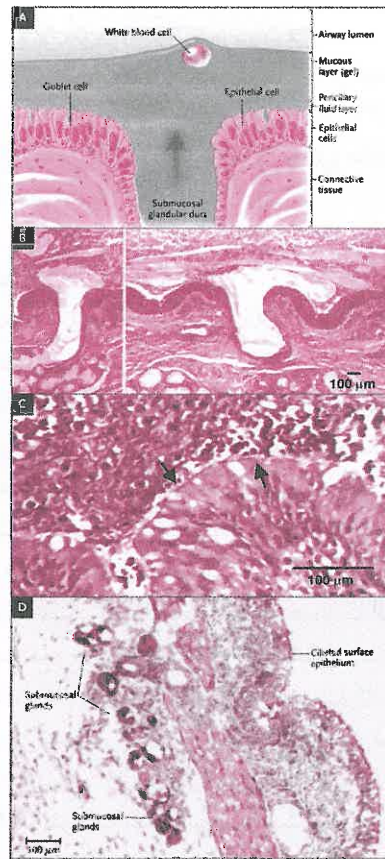
نقایص CFTR که سبب استنباط بیماری می‌شود براساس مکانیسم‌های مولکولی طبقه‌بندی می‌شود. برای مثال، جهش معمول F508del (نام‌گذاری مشخص‌کننده حذف بقایای یک فیل آلانین منفرد [F] در موقعیت 508 در CFTR است) منجر به ناهنجاری پیچش (folding) می‌شود که مسیرهای کنترل کیفیت سلولی مشخصه‌ی آن است. CFTR رمزگذاری F508del را برعهده دارد که عملکرد نسبی کانال یونی را حفظ می‌کند، ولی بلوغ پروتئینی در شبکه‌ی اندوپلاسمی دچار توقف شده و CFTR موفق به ورود به غشای پلاسمایی نمی‌شود. در عوض، CFTR F508del منحرف شده و تحت فروپاشی مرتبط با شبکه‌ی اندوپلاسمی از طریق پروتئوزوم قرار می‌گیرد. جهش‌های CFTR که بلوغ پروتئین را دچار انقطاع می‌کند، نقایص کلاس II نامیده شده و معمول‌ترین ناهنجاری ژنتیکی محسوب می‌شود F508del به تنهایی حدود ۷۰٪ آلل‌های دچار نقص CFTR را در ایالات متحده شامل می‌شود، جایی که حدود ۹۰٪ افراد مبتلا به CF حامل حداقل یک ژن F508del هستند.

سایر نقایص ژنی دربرگیرنده کانال‌های یونی CFTR در سطح آپیکال سلول است که عبور و مرور درستی دارند ولی قادر به باز شدن نیستند. این پروتئین‌های کانالی شامل G551D (یک جابجایی گلیسین با اسیدآسپارتیک در موقعیت 551 در CFTR) است که منجر به عدم توانایی در نقل و انتقال Cl^- یا HCO_3^- در حضور ATP (کلاس III ناهنجاری) می‌شود. افرادی که حداقل یک آلل G551D را دارند ۴ تا ۵ درصد بیماران CF در آمریکای شمالی را تشکیل می‌دهند. آلل‌های بی‌معنای CFTR مانند G542X، W1282X و R553X (خاتمه‌ی زود هنگام کدون جایگزین گلیسین، آرژنین، یا تریپتوفان به ترتیب در موقعیت‌های 542، 533 یا 1282 می‌شود) در میان نقایص معمول کلاس I علاوه بر حذف‌های بزرگ یا سایر شکست‌های ژنی دیده می‌شود. به عنوان مثال جهش W1282X در میان افراد با نژاد اشکنازی شایع است و یک ژنوتیپ غالب CF در



شکل ۲-۳۱۳ گروه‌های جهش‌های CFTR. کلاس‌های
نقایص ژن CFTR شامل موارد زیر است: عدم وجود سنتز (کلاس I)؛
اختلال بلوغ پروتئین و تخریب زودهنگام (کلاس II)؛ اختلال مدخل /
تنظیم، مانند کاهش اتصال و هیدرولیز آدنوزین تری فسفات (ATP)
(کلاس III)؛ انتقال ناقص از طریق سوراخ کانال یونی (کلاس IV)؛ تعداد
کاهش یافته CFTR ترنس کریپتاز به دلیل اختلال پروموتور یا اتصال
(کلاس V)؛ تبادل تشدید شده از سطح سلول (کلاس VI).

سوءجذب به صورت استئاتوره، و عدم رشد تظاهر می‌یابد.
این بیماری بیش‌ترین شیوع را در میان سفیدپوستان دارد
(حدود ۱ در هر ۳۳۰۰ تولد زنده) و کمترین شیوع را در
سیاه‌پوستان (حدود ۱ در ۱۵۰۰۰ تولد زنده) یا آسیایی‌ها
(حدود ۱ در ۳۳۰۰۰) دارد. برخی نقایص «شدید» که فعالیت
CFTR را مختل می‌کند (شامل F508del، G551D، و
آلل‌های تنه‌ای) پیش‌گویی‌کننده‌ی نارسایی پانکراس است
که به صورت بالینی در ۹۰-۸۰٪ افراد مبتلا به CF مشهود
می‌باشد. این تعداد محدود همبستگی‌های خاص ژنوتیپ -
فنوتیپ بدون توجه به ژنوتیپ، به صورت کلی
پیش‌گویی‌کننده‌ی ضعیفی برای پیش‌آگهی تنفسی هستند.
طیف بیماری‌های مرتبط با CFTR با حالات مشابه CF
کلاسیک به خوبی تشریح شده‌اند. علاوه بر درگیری چند



شکل ۱-۳۱۳ خروج ترشحات موکوسی به سطح
اپیتلیومی مجرای هوایی در فیبروز کیستیک. A. شکل
شماتیک سطح اپیتلیوم و ساختار حمایتی غددی در مجرای هوایی
انسان. B. غدد زیر مخاطی بیمار مبتلا به فیبروز کیستیک که باموکوس
و دبری موکوسی چرکی که بر روی سطح مجاری هوایی قرار گرفته و به
ویژه اپیتلیوم را کاملاً پوشانده، پر شده‌اند. C. بزرگ‌نمایی پلاگ موکوسی
که محکم به سطح مجرای هوایی چسبیده است، با پیکان‌هایی که
نشان‌دهنده‌ی حد فاصل بین ترشحات عفونی و التهابی و سطح اپیتلیوم
زیر آن با ترشحات چسبیده، است. (هر دو B و C با هماتوکسیلین و اتوزین
رنگ‌آمیزی شده‌اند، با رنگ‌هایی که برای مشخص نمودن ساختارها
تغییر کرده‌اند). ترشحات عفونی مجاری را مسدود می‌کنند و در طول زمان
به صورت دراماتیک ساختار طبیعی ریه را به هم می‌زنند. D. CFTR
سطح اپیتلیوم و سلول‌های سروزی در قاعده‌ی غدد زیر مخاطی بروز
می‌کند (در نمونه‌ی ریه خوک)، همان‌طور که با رنگ‌آمیزی dark نشان
داده شده است، که دلالت به اتصال توسط آنتی‌بادی‌های CFTR به
ساختارهای اپیتلیومی دارد [تشخیص توسط رنگ‌آمیزی تمایزدهنده
(Counter stain) هماتوکسیلین و پراکسیداز هورس رادیش^۱ با
آمینواتیل کاربازول].

۱ horseradish. توضیح مترجم. نوعی گیاه که ریشه‌ی خوراکی دارد.

را تشدید می‌کند) مدیریت می‌شود. مداخلات تهاجمی در این مرحله سبب حفظ مقدار زیادی از عملکرد ریه می‌شود، ولی کاهش پیشرونده و جمعی ذخیره ریوی نشان‌دهنده‌ی تاریخیچه‌ی طبیعی بیماری است. شاخص‌های پیش‌آگهی ضعیف از جمله کشت خلط حاوی **بولخولدریا سپاسیا**، **پسودوموناس آروژینوزا** یا **موکوسی**، یا مایکوباکتریوم‌های غیر تیبیک به دقت در جمعیت مبتلا به CF کنترل می‌شود. بروز افزایشدهنده استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین مشاهده شده است، هرچند اهمیت بالینی این یافته هنوز به خوبی مشخص نشده است. پوشش آنتی‌بیوتیکی بیماران بیمارستانی شامل ترکیب دارودرمانی همراه با آمینوگلیکوزید و بتا لاکتام برای بیش از ۱۴ روز است. پیشرفت حداکثری در عملکرد ریه در عرض ۸ تا ۱۰ روز، در این مرحله به دست می‌آید. برخی از خانواده‌ها درمان آنتی‌بیوتیکی تزریقی را در منزل انتخاب می‌کنند، و مطالعات اضافی لازم است تا ترکیب دارویی خاص، زمان درمان، و مدیریت در منزل در مقابل بستری در بیمارستان مورد ارزیابی قرار گیرد. سایر پیامدهای تنفسی CF که ممکن است نیاز به بستری داشته باشد شامل هموپتزی و پنوموتوراکس است. افزایش حساسیت به آسپرژیلوس (آسپرژیلوز برونکوپولمونی آلرژیک) باشد شامل هموپتزی و پنوموتوراکس است. افزایش حساسیت به آسپرژیلوس (آسپرژیلوز برونکوپولمونی آلرژیک) در حدود ۵٪ مبتلایان به CF رخ می‌دهد و باید در صورت عدم پاسخ به درمان‌های معمول مورد شک قرار گیرد.

پیوند ریه با میزان بقای ۵ ساله‌ی بعد از عمل ۵۰ تا ۶۰ درصد، هنوز هم گزینه‌ی درمانی قابل دوامی در مرحله‌ی نهایی نارسایی تنفسی است. تعیین زمان مناسب برای جراحی یک مشکل مهم به شمار می‌رود، به ویژه از نظر این‌که پیش‌آگهی کلی بیماران با بیماری شدید ریه به سختی قابل پیش‌بینی است و مرگ‌ومیر مرتبط با پیوند قابل توجه می‌باشد (بقای یک ساله حدود ۸۰٪). حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه (FEV₁) کمتر از ۳۰٪ مورد انتظار، همراه با دسته‌بندی حالات بالینی که معمولاً برای ورود به لیست پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرد، هرچند که زمان انتظار برای

ارگانی (forme fruste)^۱ بروز فنوتیپی ناکامل همانند فقدان دوطرفه‌ی مادرزادی واز دفران یا پانکراتیت به تنهایی (بدون یافته‌های مربوط به سایر ارگان‌ها)، قویاً به جهش‌های CFTR در حداقل یک آلل مرتبط است. هرچند CF به صورت کلاسیک یک بیماری تک ژنی است، اهمیت پروتئین‌ها و تعدیل‌کننده‌های غیر ژن CFTR که جریان یونی، مسیرهای التهابی، و تغییر شکل مجاری را تنظیم می‌کنند به عنوان عوامل اثرگذار بر سیر بالینی رو به افزایش است. برای مثال، میزان بازجذب سدیم از طریق اپیتلیوم در مجاری هوایی CF، که به کنترل عمق مایع بر روی مژک‌ها و رسوب آن کمک می‌کند، به مقدار زیادی تحت تأثیر CFTR بوده و یک هدف مولکولی را برای مداخلات بیماری‌مهی می‌سازد.

درمان‌های متمرکز بر پیامدهای CF

مراقبت استاندارد برای بیماران CF خارج از بیمارستان، عبارت از رژیم‌هایی شامل آنزیم‌های پانکراسی برون‌ریز که همراه با غذا داده می‌شود، مکمل‌های غذایی، داروهای ضد التهابی، گشادکننده‌های برونش، و تجویز مزمن یا پرئودیک آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی یا استنشاقی (نظیر درمان نگه‌دارنده برای بیماران پسودوموناس آروژینوزا) است. اسپری‌های نو ترکیب DNase (زنجیره‌های DNA تخریب شده که در افزایش ویسکوزیته‌ی مخاط دخیل است) و سالین هیپرتونیک نبولایز شده (در جهت تقویت عمق PCL، فعال کردن پاکسازی موکوسیلیاری و جابجا کردن ترشحات سفت مجاری هوایی) به صورت معمول تجویز می‌شوند. فیزیوتراپی قفسه سینه چندین مرتبه در هر روز یک وسیله‌ی استاندارد برای پیشبرد پاکسازی مجاری هوایی است. در میان سالمندان مبتلا به CF، سوءجذب، التهاب مزمن و اختلالات درون‌ریز منجر به معدنی شدن (mineralization) ضعیف استخوان می‌شود که نیازمند درمان با ویتامین D، کلسیم و سایر سمجش‌هاست. زمان، پیچیدگی و مخارج مراقبت در منزل قابل توجه است و هزینه زیادی را به بیمار و خانواده‌اش تحمیل می‌کند.

تشدید تنفسی شدید معمولاً با بستری در بیمارستان برای فیزیوتراپی مکرر قفسه سینه و با آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی بر علیه باکتری‌های پاتوژن مهم (که عموماً مقاومت

۱. توضیح مترجم. عبارتی است که برای بروز ناکامل فنوتیپی در شرایط خاص گفته می‌شود.

دریافت ریه سالم می‌تواند طولانی باشد. بر پایه نتایج بالینی و محدودیت دسترسی به ریه پیونددهنده سالم، بسیاری از بیماران CF و خانواده‌هایشان به دنبال این گزینه درمانی نیستند.

تعدیل CFTR

تقویت عملکرد دریچه‌ای CFTR جهش یافته

تلاش عظیم در زمینه‌ی آنالیز دارویی با قابلیت بالا از منابع علمی وسیع (شامل میلیون‌ها داروی منحصر به فرد)، نوید رویکردهای جدیدی را در درمان CF می‌دهد. ترکیب تأیید شده‌ی ایواکافتور (ivacaftor)، باز شدن کانال CFTR را به صورت قدرتمندی تقویت کرده و انتقال یونی را تحریک می‌کند. ایواکافتور بر اختلال دریچه‌ای CFTR G551D غلبه می‌کند و افرادی که حامل این جهش هستند پیشرفت چشمگیری را در عملکرد ریه، افزایش وزن، و سایر پارامترهای بالینی بعدی از چندین هفته از درمان، نشان می‌دهند. دریچه‌های مربوط به کلرید عرق به طور قابل توجهی در بیماران CFTR G551D پیشرفت می‌کنند. هیچ نوع مداخلات بالینی در گذشته برای اصلاح اختلالات کلرید عرق در CF انجام نشده بود. مطالعات طولانی‌مدت دارویی در بیماران CFTR G551D در حال انجام است. ایواکافتور به عنوان پیش‌تست در دوره‌ی جدید درمانی CF که بر درمان اصولی‌ترین علل بیماری استوار است، به شمار می‌رود.

اصلاح اختلال مرحله‌بندی F508del پیشرفت

داروهای جدید که نقایص خاص CFTR در پیش‌پروتئین و بلوغ را مورد هدف قرار داده توسط مطالعات بالینی نجات F508del در ترکیب با ایواکافتور، تقویت شده است. لذا مولکول‌هایی که «اصلاح‌گر» نام گرفته‌اند (که از «عوامل مؤثر بر پتانسیل (potentiator)» دریچه‌ای CFTR همانند ایواکافتور متمایز می‌شود) و از طریق غربالگری مجموعه‌ای مرکب یافت شده‌اند، برای تعیین مکان پروتئین F508del بر سطح سلول پیش‌تست مناسب هستند. پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در عملکرد ریوی بیماران با F508del هموزیگوت، توسط درمان ترکیبی potentiator/corrector در کارآزمایی‌های بالینی زودهنگام به دست آمده است و تعدادی مولکول نیز کاندید ارزیابی هستند.

درمان‌های مولکولی منحصر به فرد — ظهور

تعدیل‌کنندگان با تأثیر بالینی قوی، ما را نسبت به درمان بیماران CF خوش‌بین کرده است. روشن است که مداخلات آینده برای ناهنجاری‌های ژنوتیپی خاص مناسب است. تلاش برای غربال دارویی و سایر برنامه‌های تحقیقاتی، داروهایی را مشخص نمودند که قادر به سرکوب آل‌های بی‌هوده CFTR، تقویت فعال‌سازی potentiatorها، و پیشبرد اصلاح F508del است. تلاش برای به کارگیری این ترکیبات به شیوه‌ای که افراد دارای CF حامل یک کپی از F508del (به معنای جهش CFTR متمایز یا غیرمعمول در آل دوم) از آن سود ببرند اولویت عملکردی در آینده دارد. پیشرفت مربوط به اکتشاف دارویی در CF حاکی از آن چیزی است که ممکن است در سایر بیماری‌های ژنتیکی مقاوم با استفاده از رویکردی بر مبنای مکانیسم مولکولی و غربالگری غیرسودار و مجتمع کتابخانه‌ای رخ دهد.

بهبود کیفیت CF، شامل جنبه‌های سلامت جهانی

نتیجه مستقیم پیشرفت‌های مطالعات پایه، درمان‌هایی است که CF را از یک بیماری مشخصاً منجر به مرگ در اوایل کودکی به شرایطی با بقای مناسب تا دهه چهارم زندگی تبدیل کرده است. همچنین مشخص شده است که منحصربه‌فرد نمودن رویکردهای درمانی هر بیمار بر پیش‌آگهی کلی مؤثر است. برای مثال استاندارد نمودن مداخلات بالینی در ایالات متحده منجر به فواید بسیاری در جمعیت بیماران CF شده است. در حال حاضر معیاربندی‌های مناسب برای مراقبت بیماران سرپایی مشخص شده است که شامل موارد زیر است؛ آستانه بستری در بیمارستان، رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی، رهنمودهای تغذیه‌ای، تناوب آزمون‌های تشخیصی، و سایر پارامترهای بالینی. این توصیه‌های درمانی در حدود ۱۱۰ مرکز اختصاصی مراقبت CF و ۵۵ برنامه مرتبط استاندارد شده است. این ابتکار سبب بهبود اهدافی از جمله وزن‌گیری، اندکس توده بدنی، و عملکرد ریوی شده است. اطلاعات در باب پروتکل‌های استاندارد شده در درمان CF در سایت (www.cff.org/treatments/cfcareguidelines/) یا از طریق تعدادی از بهترین مقالات قابل دسترسی است.

برای مثال، متوسط بقای بیماران مبتلا به CF در آمریکای مرکزی و جنوبی کمتر از ۲۰ سال است (در مقایسه با متوسط بقای حدود ۴۰ سال در ایالات متحده و کانادا)، و تلاش برای به کارگیری آخرین تکنیک‌ها و پیشرفت‌ها در جهت مدیریت و درمان بیماران CF تشخیص داده نشده و درمان نشده، می‌تواند در بهبود نتایج و کاهش تفاوت سلامتی CF در آینده مؤثر باشد.

در حال حاضر غربالگری نوزادان برای CF، به صورت جهانی و در تمام کشور ایالات متحده، بیشتر ایالات کانادا، استرالیا، نیوزیلند و بیشتر بخش‌های اروپا انجام می‌شود و مداخلات زودهنگام برای CF را تسهیل می‌کند. از آنجایی که مطالعات نشان می‌دهد که درمان‌های تغذیه‌ای و غیره بسیار سودمند است، لذا تشخیص نوزادی CF به نظر می‌رسد که به میزان چشمگیری سبب بهبود سلامت جمعیت CF می‌شود. انتقال معیاربندی و اندازه‌گیری‌های کنترل شده کمی و درمان‌های جدید به سرتاسر جهان، یک ضرورت مهم است.

بیماری انسدادی مزمن ریوی

John J. Reilly, Jr. Edwin
K. Silverman, Steven D.
Shapiro

۳۱۴

بیماری انسدادی مزمن ریوی^۱ (COPD)، حالتی مرضی است که مشخصه آن محدودیت جریان هوا بوده و به طور کامل برگشت پذیر نیست (<http://www.goldcopd.com>). انواع COPD عبارتند از: آمفیزم^۲ که تعریفی آناتومیک دارد و مشخصه آن تخریب و بزرگ شدن آلئول‌های ریوی است؛ برونشیت مزمن که تعریفی بالینی دارد، و یک بیماری مزمن همراه با سرفه و خلط است؛ و بیماری راه‌های هوایی کوچک^۳ که در این بیماری برونشولهای کوچک تنگ شده‌اند. COPD فقط به شرطی اطلاق می‌شود که انسداد (گرفتگی) مزمن جریان هوا وجود داشته باشد؛ برونشیت مزمن بدون گرفتگی مزمن جریان هوا جزء COPD محسوب نمی‌شود.

COPD چهارمین علت مرگ بوده و بیش از ۱۰ میلیون نفر را در امریکا گرفتار کرده است. به علاوه، اهمیت COPD در سلامت همگانی سرتاسر جهان رو به افزایش است. براساس برآوردها، احتمالاً COPD از رتبه ششم عوامل شایع مرگ در جهان، به رتبه سوم در سال ۲۰۲۰ خواهد رسید.

مکانیسم آسیب‌زایی

محدود شدن جریان هوا که مهمترین تغییر فیزیولوژیک در COPD است، همان طور که گفتیم ماه‌های هوایی کوچک توسط سلول‌ها (هیپرپلازی و تجمع) موکوس و فیبروز تنگ می‌شوند. فعال شدن TGFB منجر به فیبروز ریه شده در حالی که نبود TGF-B ممکن است منجر به التهاب پارانشیم و آمفیزم شود. اکنون به یمن شباهت بیشتر فضاهای هوایی حیوانات به انسان نسبت به راه‌های هوایی، اطلاعات بسیار بیشتری درباره مکانیسم‌های دخیل در آمفیزم نسبت به گرفتگی راه‌های هوایی کوچک داریم.

مکانیسم آسیب‌زایی آمفیزم را می‌توان به چهار رویداد

مرتبط تقسیم کرد (شکل ۳-۳۱۴): (۱) تماس طولانی با دود سیگار می‌تواند منجر به فراخوانی سلول‌های التهابی در فضاهای هوایی انتهایی ریه شود، (۲) این سلول‌های التهابی، پروتئینازهای مخرب رشته‌های الاستیک را آزاد می‌کنند که به ماتریکس خارج سلولی ریه صدمه می‌زند، (۳) مرگ سلول‌های ساختاری (سلول‌های اپیتلیال و آندوتلیال) مستقیماً در اثر سه اکسیدان‌های دودسیگار و غیرمستقیم از طریق پروتئولیز اتفاق می‌افتد، و (۴) ترمیم ناقص الاستین و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی منجر به بزرگ‌شدن فضاهای هوایی و آمفیزم ریوی می‌شود.

نظریه الاستاز: آنتی‌الاستاز

الاستین که جزء اصلی رشته‌های الاستیک (ارتجاعی) است، یک بخش بسیار پایدار ماتریکس خارج سلولی است که در استحکام ریه اهمیت به سزایی دارد. نظریه الاستاز/ضدالاستاز (آنتی‌الاستاز) که در اواسط دهه ۱۹۶۰ مطرح گردید اظهار می‌دارد که تعادل بین آنزیم‌های مخرب الاستین و عوامل مهارکننده آنها، نقش تعیین‌کننده در حساسیت ریه به تخریب و بزرگ شدن فضاهای هوایی دارد. مبنای این نظریه این بود که در بیماران دارای نقص ژنتیک α_1AT (مهارکننده سرین پروتئینازی الاستاز نوتروفیلی، خطر بروز آمفیزم زیاد است، و تزریق الاستازها، به ویژه نوتروفیل الاستاز به حیوانات آزمایشگاهی موجب آمفیزم می‌شود. در حال حاضر، نظریه الاستاز: آنتی‌الاستاز قوی‌ترین نظریه برای توجیه شکل‌گیری آمفیزم محسوب می‌شود. در عین حال، شبکه پیچیده‌ای از سلول‌های التهابی و ایمنی و پروتئینازهای دیگر شناسایی شده‌اند که در بروز آمفیزم نقش دارند.

التهاب و پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی

به محض مواجهه با اکسیدان‌های حاصل از دود سیگار، ماکروفاژها و سلول‌های اپیتلیال فعال می‌شوند و پروتئینازها و سیتوکین‌های جلب‌کننده سایر سلول‌های التهابی ایمنی را ترشح می‌کنند. یکی از مکانیسم‌های فعال شدن ماکروفاژها،

1. chronic obstructive pulmonary disease

2. emphysema

3. small airways disease

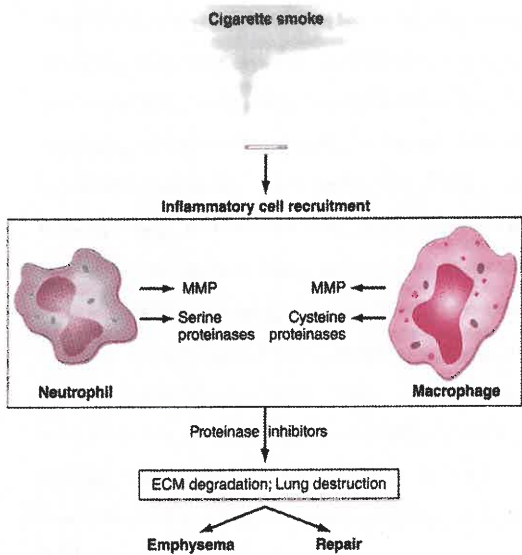
پس‌خورد مثبت تخریبی را دامن می‌زنند.

به تازگی چندین سازوکار خودایمنی در COPD شناسایی شده‌اند که ممکن است در پیشرفت بیماری نقش داشته باشند. افزایش سلول‌های B و فولیکول‌های لنفاوی در بیماران (به ویژه در بیماری پیشرفته) دیده می‌شود. آنتی‌بادی‌هایی بر علیه قطعات الاستین یافت شده‌اند؛ همچنین اتوآنتی‌بادی‌های IgG بر علیه اپی‌تلیوم ریه، که دارای پتانسیل تخریب سلولی هستند نیز یافت شده‌اند.

تخریب مزک‌های اپی‌تلیوم راه‌های هوایی و اختلال در فاگوسیتوز ماکروفاژها، در اثر سیگار، فرد را مستعد عفونت باکتریال توأم با افزایش نوتروفیل‌های خون می‌کند. جالب توجه است که در مراحل پایانی بیماری ریه، حتی پس از ترک سیگار، مقدار عظیمی پاسخ التهابی همچنان ادامه دارد، بنابراین شاید مکانیسم‌های التهاب ناشی از دود سیگار که آغازگر بیماری ریوی هستند، با مکانیسم‌های تداوم التهاب پس از ترک سیگار فرق داشته باشند.

مرگ سلولی مرگ ساختاری سلول با واسطه اکسیدانی در مصرف سیگار از طریق یک سری مکانیسم‌ها شامل مهار rt801 در راپامایسین هدف در پستانداران^۱ (mTOR)، که منجر به مرگ سلولی و سایر رویدادها از جمله التهاب و پروتئولیز می‌شود، صورت می‌گیرد. دخالت mTOR و سایر نشانگرهای پیری سبب ایجاد این مفهوم اخیر شد که آمفیزم چیزی مشابه پیری زودرس ریه است. برداشت سلول‌های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها منجر به تولید فاکتورهای رشد و کاهش التهاب و در نتیجه ترمیم ریه می‌گردد. مصرف سیگار با مختل کردن برداشت سلول‌های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژ، ترمیم ریه را محدود می‌کند.

ترمیم ناکارآمد توانایی ریه فرد بزرگسال برای ترمیم آلوئول‌های آسیب‌دیده، محدود به نظر می‌رسد. پدیده تیغه‌گذاری^۲ که مسؤول تولید آلوئول‌ها در دوران رشد ریه است بتواند مجدداً آغاز گردد نامحتمل است. ظرفیت سلول‌های بنیادی برای بازسازی ریه در دست بررسی است. به نظر می‌رسد بازسازی کامل یک ماتریکس مناسب خارج



شکل ۱-۳۱۴ مکانیسم آسیب‌زایی آمفیزم. به دنبال تماس طولانی‌مدت با دود سیگار، سلول‌های التهابی به ریه فراخوانده می‌شوند؛ آنها مقدار زیادی پروتئیناز آزاد می‌کنند که فراتر از توان مهارکننده‌ها می‌باشد، و اگر ترمیم به شکل نادرست صورت گیرد، منجر به تخریب و بزرگ شدن فضاهای هوایی یا همان آمفیزم می‌شود.

است که هیستون دیاستیلاز-۲ غیرفعال می‌شود، در نتیجه کفه ترازو به سمت کروماتین سست و استیل‌دار متمایل می‌شود، به این ترتیب جایگاه‌های κB فاکتور هسته‌ای در معرض دید قرار گرفته و نسخه‌برداری از متالوپروتئیناز ماتریکس، سیتوکین‌های التهاب‌زا مانند اینترلوکین ۸ و فاکتور α نکروز تومور (TNF- α) آغاز می‌شود که حاصل آن فراخوانی نوتروفیل‌هاست. در واکنش به دود سیگار، سلول‌های T CD8+ فراخوانی شده و پروتئین ۱۰ القاپذیر با اینترفرون (IP-10, CXCL-7) را آزاد می‌کنند که به نوبه خود موجب تولید ماکروفاژ الاستاز (ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۲ [MMP-12]) از ماکروفاژها می‌شود. متالوپروتئینازهای ماتریکس و سرین پروتئینازها، به ویژه نوتروفیل الاستاز، به کمک یکدیگر آمده و مهارکننده‌های یکدیگر را تجزیه می‌کنند، به این ترتیب موجب تخریب ریه می‌شوند. محصولات حاصل از تجزیه پروتئولیتیک الاستین نیز به عنوان کموکین برای ماکروفاژها عمل کرده و این حلقه

1. mammalian target of rapamycin (mTOR)

2. septation

سلولی، به ویژه رشته‌های ارتجاعی کارآمد، برای ریه بزرگسال، دشوار باشد.

پاتولوژی

تماس با دود سیگار ممکن است راه‌های هوایی بزرگ، راه‌های هوایی کوچک (قطر کوچکتر از ۲mm) و فضای آلوئولی را تحت تأثیر قرار دهد. تغییرات در راه‌های هوایی بزرگ باعث سرفه و خلط می‌شود، در حالی که تغییرات راه‌های هوایی کوچک و آلوئول‌ها، مسؤول اختلالات فیزیولوژیک هستند. آمفیزم و آسیب راه‌های هوایی کوچک، هردو، در اکثر بیماران مبتلا به COPD وجود دارند؛ هر چند به نظر نمی‌رسد که این دو از لحاظ مکانیکی با یکدیگر ارتباط داشته باشند، و نقش آنها در انسداد، از فردی به فرد دیگر متفاوت است.

راه‌های هوایی بزرگ

کشیدن سیگار، اغلب باعث بزرگ شدن غدد مخاطی و هیپرپلازی سلول‌های جامی می‌شود و منجر به ایجاد سرفه و تولید خلط می‌شود که مشخصهٔ برونشیت مزمن می‌باشند، اما این ناهنجاریها ارتباطی با محدود شدن جریان هوا ندارند. سلول‌های جامی نه تنها زیاد می‌شوند بلکه در طول درخت برونشی گسترش می‌یابند. برونشها نیز دچار متاپلازی سنگفرشی می‌شوند که نه تنها آنها را مستعد سرطانزایی می‌کند بلکه پاکسازی مخاطی - مژکی را نیز مختل می‌کند. این بیماران هم ممکن است مانند بیماران آسمی، دچار هیپر تروفی ماهیچهٔ صاف و واکنش‌دهی مفرط راه‌های هوایی شوند که منجر به محدودیت جریان هوا می‌گردد، هرچند به شدت آسم نیست. هجوم نوتروفیل‌ها باعث ایجاد خلط چرکی در عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی می‌شود. الاستاز نوتروفیل، صرف‌نظر از فعالیت پروتئولیتیکی که دارد، در زمرهٔ قوی‌ترین محرک‌های شناخته شدهٔ غدد ترشحی است.

راه‌های هوایی کوچک

جایگاه اصلی افزایش مقاومت در اکثر مبتلایان به COPD، راه‌های هوایی با قطر مساوی یا کمتر از ۲mm هستند.

تغییرات بارز سلولی شامل متاپلازی سلول‌های جامی و جایگزینی سلول‌های کلارا^۱ (که سورفاکتانت ترشح می‌کنند) با سلول‌های سلول‌های ترشح‌کنندهٔ موکوس است. هیپر تروفی ماهیچه صاف نیز ممکن است وجود داشته باشد. این ناهنجاری‌ها ممکن است با ایجاد موکوس اضافی، خیز، و ارتشاح سلولی باعث تنگ شدن مجرا شوند. کاهش سورفاکتانت ممکن است کشش سطحی را در سطح مشترک هوا - بافت افزوده و راه‌های هوایی را مستعد تنگی و فرو خوابیدن (کلاپس) کند. برونشبولیت تنفسی همراه با تجمع سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای در بافتهای انتهایی راه‌های هوایی، ممکن است باعث تخریب پروتئولیتیک رشته‌های ارتجاعی در برونشیول‌های تنفسی و مجاری آلوئولی شده و در این قسمت‌ها، رشته‌ها به صورت حلقه‌هایی دور تادور مداخل‌های آلوئولی تجمع پیدا می‌کنند.

باریک شدن و از بین رفتن مجاری هوایی کوچک پیش درآمد شریع تخریب آمفیزماتو است.

پارانشیم ریه

مشخصهٔ آمفیزم، تخریب فضاهای هوایی مسؤول تبادل گازی یعنی برونشیول‌های تنفسی، مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها است. دیوارهٔ آنها سوراخ شده و در پی به هم پیوستگی فضاهای هوایی کوچک و به وجود آمدن فضاهای هوایی غیر طبیعی و بسیار بزرگ مسدود می‌گردند. ماکروفاژها در برونشیول‌های تنفسی تقریباً همهٔ سیگاری‌های جوان تجمع می‌یابند. ماکروفاژهای موجود در مایع حاصل از شستشوی برونکوآلوئولار (BAL) این افراد، حدود ۵ برابر افراد غیرسیگاری است. در مایع لاواژ سیگاری‌ها، ماکروفاژها بیش از ۹۵٪ سلول‌ها را تشکیل داده و نوتروفیل‌ها تقریباً وجود ندارند، یعنی حدود ۱-۲٪ سلول‌ها را تشکیل می‌دهند. لنفوسیت‌های T، به ویژه، سلول‌های CD8+ نیز در فضاهای آلوئولی سیگاری‌ها زیادترند.

آمفیزم به انواع پاتولوژیک متمایزی طبقه‌بندی می‌شود، که مهمترین آنها مرکز انگورکی^۲ و تمام انگورکی^۳ هستند. آمفیزم مرکز انگورکی، شایعترین نوعی است که در ارتباط با سیگار کشیدن است و مشخصهٔ آن

1. Clara cells

2. centriacinar

3. panacinar

می‌گذارند، زیرا به تدریج نیروی الاستیک (کشسان) پارانشیم ریه به تدریج کاهش می‌یابد و سطح مقطع راه‌های هوایی کمتر می‌شود (در نتیجه مقاومت به جریان هوا زیاد می‌شود). کاهش جریان که مقارن با کاهش حجم ریه است، به آسانی در شاخهٔ بازدمی منحنی جریان - هوا مشاهده می‌شود. در مراحل اولیهٔ COPD، نابسامانی جریان هوا فقط در حجم‌های ریوی که مساوی یا کمتر از ظرفیت باقیماندهٔ عملی (نزدیک به حجم باقیمانده) باشند، مشهود است و نمود آن در منحنی جریان هوا، به صورت قاشقی شکل شدن قسمت تحتانی بازوی نزولی منحنی می‌باشد. در مراحل پیشرفته‌تر بیماری، افت جریان بازدمی نسبت به حالت طبیعی، در تمامی منحنی مشاهده می‌شود.

پرهوایی ریه^۳

حجم‌های ریوی به طور معمول با تست‌های عملکرد ریوی نیز بررسی می‌شوند. در COPD، اغلب "احتباس هوا"^۴ (افزایش حجم باقیمانده و افزایش نسبت حجم باقیمانده به ظرفیت تام ریوی) و پرهوایی (تدریجی (افزایش ظرفیت تام ریوی) در مراحل دیررس بیماری وجود دارد. به کمک پرهوا شدن مغرط قفسه سینه در هنگام تنفس عادی، بیشترین حد جریان هوای بازدمی حفظ می‌شود، زیرا با افزایش حجم ریه، فشار بازگشت الاستیک افزوده شده و راه‌های هوایی گشادتر می‌شوند به طوری که مقاومت راه هوایی کم می‌شود.

علیرغم جبران انسداد راه هوایی، پرهوایی ممکن است دیافراگم را تحت فشار قرار داده و صاف کند که تعدادی آثار نامطلوب دارد. نخست، با کاهش سطح مجاورت دیافراگم با دیوارهٔ شکم، در جریان دم فشار مثبت شکم به طور مؤثر به دیوارهٔ قفسه سینه وارد نمی‌شود، که باعث اشکال در حرکت قفسهٔ دنده‌ها و اختلال در عمل دم می‌شود. دوم، از آنجا که رشته‌های ماهیچه‌ای دیافراگم در حالت صاف شده، کوتاه‌تر از حالت طبیعی تر گنبدی هستند، بنابراین کمتر از حالت طبیعی قادر به تولید فشارهای دمی هستند. سوم، دیافراگم صاف شده (که شعاع انحنا آن یا r زیاد شده است)، باید کشش بیشتری (f) تولید کند تا بتواند فشار ترانس پولمونری

فضاهای هوایی بزرگی است که (در ابتدا) از برونشیول‌های تنفسی ریشه گرفته‌اند. آمفیزم مرکز انگورکی در لوب‌های فوقانی و سگمان‌های رویی لوب‌های تحتانی، چشمگیرتر است و اغلب کاملاً کانونی است. آمفیزم تمام انگورکی به فضاهای هوایی بزرگ غیرطبیعی گفته می‌شود که به طور یکنواخت در داخل و جدار و اطراف واحدهای انگورکی (آسینوسی) پراکنده شده‌اند. آمفیزم تمام انگورکی معمولاً در بیماران مبتلا به کمبود α_1AT دیده می‌شود و تمایل به لوب‌های تحتانی دارد.

پاتوفیزیولوژی

کاهش پایدار میزان جریان بازدم پرزور^۱، بارزترین یافته در COPD است. افزایش حجم باقیمانده (RV) و نسبت حجم باقیمانده به ظرفیت تام ریوی (نسبت RV به TLC)، توزیع غیریکنواخت تهویه، و عدم تناسب تهویه - خونرسانی نیز در این بیماران مشاهده می‌شوند.

انسداد (گرفتگی) جریان هوایی ریه

محدود شدن جریان هوا، که به نام گرفتگی یا انسداد جریان هوا نیز شناخته می‌شود، به طور معمول با اسپیرومتري معین می‌شود، و مبتنی بر مانورهای بازدم پرزور^۲ پس از استنشاق هوا تا پر شدن حداکثر ظرفیت ریوی می‌باشد. مقادیر کلیدی اسپیرومتري شامل FEV_1 و حجم کل هوایی می‌باشد که در جریان مانور اسپیرومتري کامل (FVC) از ریه بیرون رانده می‌شود. در بیمارانی که گرفتگی جریان هوا به دلیل COPD دارند، نسبت FEV_1 به FVC در درازمدت پایین می‌رود. برخلاف آسم، کاهش FEV_1 در COPD، به ندرت پاسخ چشمگیری به برونکودیلاتورهای استنشاقی می‌دهد، هرچند معمولاً تا ۱۵٪ بهتر می‌شود. بیماران آسمی نیز ممکن است دچار گرفتگی مزمن جریان هوا شوند که کاملاً برگشت پذیر نیست.

جریان هوا در بازدم پرزور، نتیجهٔ تعادل بین بازگشت الاستیک ریه‌ها (که پیشبرندهٔ جریان است) و مقاومت راه‌های هوایی (که جریان را محدود می‌کنند) می‌باشد. در ریه‌های طبیعی، و نیز در ریه‌های افراد مبتلا به COPD حداکثر جریان بازدمی، با تهی شدن ریه‌ها رو به کاهش

1. forced expiratory flow rate

2. forced

3. hyperinflation

4. air trapping

(p) لازم برای تنفس عادی^۱ را ایجاد کند. این پدیده تابع قانون لاپلاس است، $p = \frac{2t}{r}$ ، همچنین از آنجا که قفسه سینه در حدی فراتر از حجم استراحت خود اتساع می‌یابد، در جریان تنفس عادی (جاری)، ماهیچه‌های دمی باید تلاش کنند بر مقاومت قفسه سینه در برابر اتساع بیشتر غلبه کنند، در حالی که در فرد طبیعی، از بازگشت قفسه سینه به حالت استراحت کمک می‌گیرند.

تبادل گازی

هرچند در COPD، تغییرپذیری قابل ملاحظه‌ای در رابطه بین FEV₁ و سایر ناهنجاریهای فیزیولوژیک COPD وجود دارد، اما پاره‌ای تعمیم‌ها را می‌توان بیان نمود. معمولاً تا وقتی FEV₁ به حدود ۵۰٪ مورد انتظار کاهش نیافته، PaO₂ معمولاً نزدیک به طبیعی باقی می‌ماند و حتی در مقادیر پایین‌تر FEV₁ ممکن است باز هم حداقل در حالت استراحت، PaO₂ طبیعی باشد. تا وقتی FEV₁ به کمتر از ۲۵٪ مورد انتظار نرسیده، PaCO₂ معمولاً بالا نمی‌رود و حتی در این سطح هم ممکن است بالا نرود. هیپر تانسیون ریوی شدید در حدی که باعث کورپولومونل و نارسایی بطن راست به دلیل COPD شود، فقط در افرادی که کاهش بارز FEV₁ (کمتر از ۲۵٪ مورد انتظار) همراه با هیپوکسمی مزمن (PaO₂ کمتر از ۵۵mmHg) دارند رخ می‌دهد؛ با این حال پژوهش‌های جدید نشان می‌دهند که برخی بیماران، مستقل از شدت COPD، دچار هیپر تانسیون ریوی قابل توجه می‌شوند (فصل ۳۰۴).

تهویه غیریکنواخت و عدم تناسب تهویه - خورسانی، از مشخصات بارز COPD هستند، و نمایانگر ماهیت ناهمگن این پدیده مرضی در راه‌های هوایی و پارانشیم ریوی هستند. مطالعات فیزیولوژیک منطبق با فضاهای پارانشیمی متعددی است که سرعت‌های تهویه متفاوتی به دلیل اختلاف منطقه‌ای در قابلیت اتساع و مقاومت راه هوایی دارند. عدم تناسب تهویه/خورسانی، مکانیسم اصلی کاهش PaO₂ است که در COPD دیده می‌شود؛ شنت ناچیز است. این پدیده توضیح می‌دهد که چرا افزایش مختصر اکسیژن استنشاقی به طور مؤثری، هیپوکسمی ناشی از COPD را درمان می‌کند. بنابراین وقتی در بیمار COPD، اصلاح هیپوکسمی با افزایش مختصر اکسیژن کمکی امکان‌پذیر

نیست، باید به فکر مشکلات دیگری بود.

عوامل خطر ساز

کشیدن سیگار

در سال ۱۹۶۴، کمیته مشورتی انجمن جراحان عمومی آمریکا به این نتیجه رسید که کشیدن سیگار عامل خطر ساز اصلی مرگومیر به دلیل برونشیت مزمن و آمفیزم است. مطالعات طولی که بعداً صورت گرفت نشان داد که تسریع در افت حجم هوای بازدمی در ثانیه اول مانور بازدم پرزور (FEV₁)، رابطه مستقیمی با مقدار مصرف و شدت کشیدن سیگار دارد، که معمولاً با واحد پاکت - سال (میانگین تعداد پاکت‌های سیگاری که در هر روز کشیده می‌شود ضرب در تعداد کل سال‌های کشیدن سیگار) بیان می‌شود. این رابطه مقدار مصرف - پاسخ که بین کاهش عملکرد ریوی و شدت کشیدن سیگار وجود دارد، می‌تواند شیوع بالاتر COPD در سن بالا را توجیه کند. بالاتر بودن سابقه مصرف سیگار در مردان نیز احتمالاً توجیهی برای بالاتر بودن شیوع COPD در مردان است؛ هرچند با کاهش تفاوت جنسی در میزان کشیدن سیگار در ۵۰ سال گذشته، شیوع COPD در زنان نیز رو به افزایش گذاشته است.

اگرچه رابطه سببی بین کشیدن سیگار و بروز COPD قطعاً ثابت شده است، اما تنوع قابل ملاحظه‌ای در واکنش افراد به سیگار وجود دارد. با آن که تعداد پاکت - سال‌های کشیدن سیگار، مهمترین معیار پیش‌بینی FEV₁ (شکل ۲-۳۱۴) است، فقط ۱۵٪ از تفاوت‌های FEV₁ براساس پاکت - سال توجیه می‌شود. این یافته حکایت از آن دارد که عوامل دیگر محیطی و / یا ژنتیک در تأثیر سیگار بر تکوین انسداد جریان هوا نقش دارند.

هرچند کشیدن سیگار برگ و پیپ ممکن است با بروز COPD ارتباط داشته باشند اما شواهدی که به نفع این ارتباطات باشند کمتر قانع‌کننده‌اند، که شاید به دلیل مقدار پایین تر محصولات جانبی تنباکو در سیگار برگ و پیپ باشد.

پاسخ‌دهی راه هوایی و COPD

گرایش به افزایش انقباض برونش‌ها در پاسخ به انواع

و التهاب مربوط به کشیدن سیگار تلقی می‌شود. تعیین صحت و اعتبار نظریهٔ هلندی در مقابل نظریهٔ انگلیسی مستلزم شناسایی فاکتورهای زمینه‌ساز ژنتیکی برای آسم و COPD و نیز تعامل‌های بین این عوامل ژنتیکی و عوامل خطر ساز محیطی می‌باشد.

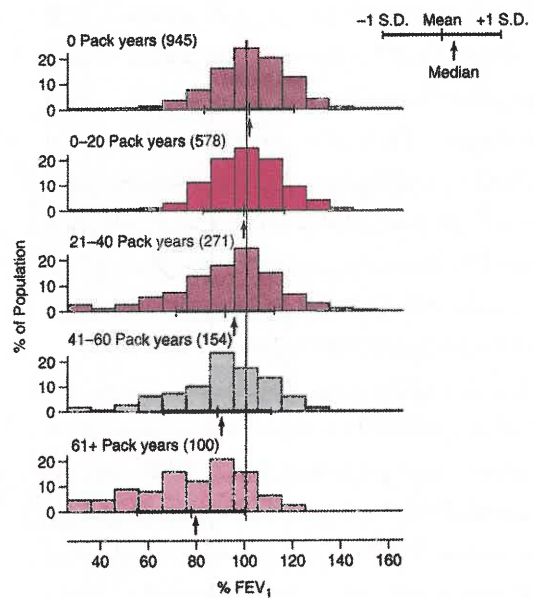
مطالعات طولی که پاسخ‌دهی راه هوایی را در آغاز مطالعه، با افت عملکرد تنفسی در مقاطع بعد مقایسه کرده‌اند، نشان داده‌اند که واضحاً، افزایش پاسخ‌دهی راه هوایی، شاخص پیشگویی مهمی برای افت عملکرد ریوی در مقاطع بعد می‌باشد. بنابراین افزایش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی، عامل خطر سازی برای COPD قلمداد می‌شود.

عقونت‌های تنفسی

اثر عقونت‌های تنفسی بزرگسالان بر افت عملکرد تنفسی، یک مسأله مورد اختلاف نظر است، اما کاهش قابل توجه عملکرد ریوی در سال‌های دور را نمی‌توان به طور واضح به دنبال یک دوره برونشیت یا آسم مشاهده نمود. اثر بیماری‌های تنفسی کودکان بر بروز COPD در سال‌های بعد را به دشواری می‌توان ارزیابی نمود زیرا داده‌های مطالعات طولی در این زمینه کافی نیستند. بنابراین هرچند عقونت‌های تنفسی را از علل مهم تشدید بیماری COPD می‌دانند، اما هنوز ارتباطی بین عقونت‌های تنفسی کودکان و بزرگسالان با بروز و پیشرفت COPD ثابت نشده است.

تماس‌های شغلی

افزایش علایم تنفسی و گرفتگی جریان هوا را به عنوان نتایج تماس عمومی با غبار و دود در محل کار مطرح کرده‌اند. تماس‌های شغلی خاص متعددی مانند کار در معدن ذغال سنگ، کار در معدن طلا، و صنایع منسوجات پنبه‌ای را به عنوان عوامل خطر ساز انسداد مزمن راه هوایی مطرح کرده‌اند. ولی هرچند افراد غیرسیگاری شاغل در این صنایع، تاحدی دچار افت FEV_1 می‌شوند، اما اهمیت تماس با غبار به عنوان عامل خطر ساز COPD، بدون در نظر گرفتن ارتباط با کشیدن سیگار، قطعی و معین نیست. با این حال یک مطالعه جدید نشان می‌دهد که تماس با غبار در معادن ذغال سنگ یک فاکتور خطر ساز مهم برای ابتلا به آمفیزم در



شکل ۲-۳۱۴ منحنی‌های توزیع مقادیر حجم بازدمی پرزور ثانیه اول FEV_1 در نمونهٔ جمعیت عمومی سیگاری‌ها که براساس واحد سال - پاکت طبقه‌بندی شده است. میانگین‌ها، میانه‌ها و انحراف معیار ± 1 ، برای هر گروه سیگاری نشان داده شده‌اند. هرچند رابطه مقدار مصرف - پاسخ بین شدت کشیدن سیگار و FEV_1 مشهود است، اما تفاوت‌های چشمگیری در عملکرد ریوی بین افرادی که سابقهٔ سیگار کشیدن آنها مشابه است، مشاهده می‌شود.

حرک‌های برونزاد، مانند متاکولین و هیستامین، یکی از ویژگی‌های اصلی آسم است (فصل ۳۰۹). اما بسیاری از بیماران COPD نیز افزایش پاسخ‌دهی در راه هوایی دارند. هم‌پوشانی قابل توجه علایم مربوط به پاسخ‌دهی راه هوایی، گرفتگی جریان هوا، و علایم ریوی بین بیماران آسمی و COPD منجر به تدوین "نظریهٔ داچ"^۱ (هلندی) شد. طبق این نظریه، شاید آسم، برونشیت مزمن و آمفیزم چهره‌های گوناگون یک بیماری اصلی مشترک هستند، که تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیک تغییر شکل داده و این حالت‌های آسیب‌شناختی مجزا را پدید می‌آورند. نظریهٔ دیگر که "نظریهٔ بریتیش"^۲ (انگلیسی) است، COPD و آسم را از بنیاد، بیماری‌های متفاوتی می‌داند: آسم عمدتاً یک پدیدهٔ آلرژیک انگاشته می‌شود، در حالی که COPD منتج از آسیب

1. Dutch hypothesis

افراد سیگاری و غیرسیگاری است. در بیشتر موارد، احتمالاً اثر این تماس‌های شعلی بر روی ابتلا به COPD بسیار کمتر از کشیدن سیگار است.

آلودگی هوای محیط

برخی پژوهشگران گزارش کرده‌اند که علایم تنفسی در ساکنان شهرها بالاتر از ساکنان روستاها می‌باشد، که ممکن است به دلیل آلودگی بالاتر هوا در مناطق شهری باشد. اما ارتباط آلودگی هوا با انسداد مزمن راه هوایی هنوز ثابت نشده است. تماس طولانی‌مدت با دود ناشی از سوخت فرآورده‌های زیستی (روش شایع پخت در برخی کشورها) می‌تواند یک عامل خطر ساز مهم برای ابتلا به COPD در این کشورها باشد. در اکثر جوامع، اهمیت آلودگی هوای محیط در ایجاد COPD بسیار کمتر از کشیدن سیگار است.

تماس انفعالی^۱ یا دست دوم با دود سیگار

تماس کودکان با دود سیگار مادر باعث کاهش قابل توجه رشد ریه‌ها می‌شود. تماس با دود تنباکو در دوران جنینی نیز باعث افت قابل توجه عملکرد ریوی بعد از تولد می‌شود. هرچند رابطه‌ای بین تماس انفعالی با دود سیگار، و کاهش عملکرد ریوی مشاهده شده است اما اهمیت این عامل خطر ساز در بروز افت شدید عملکرد ریوی در COPD هنوز اثبات نشده است.

ملاحظات ژنتیک



هرچند کشیدن سیگار یک عامل خطر ساز مهم محیطی برای بروز COPD است، اما ایجاد تنگی راه هوایی در سیگاری‌ها بسیار متغیر است. کمبود شدید α_1 -آنتی تریپسین (α_1AT) یک عامل خطر ساز شناخته شده ژنتیک برای COPD است؛ به علاوه شواهد فزاینده حاکی از وجود شاخص‌های ژنتیکی دیگری نیز می‌باشد.

کمبود α_1 -آنتی تریپسین

چندین نوع (وارانت) جایگاه ژنی برای مهارکننده پروتئاز^۲ (α_1AT یا SERPINA1) وجود دارند که α_1AT را رمزدهی می‌کنند. آل معروف M با سطوح طبیعی α_1AT ارتباط دارد.

الل S با مختصری کاهش در سطح α_1AT ارتباط دارد، و الل Z نیز که با کاهش قابل توجه سطوح α_1AT ارتباط دارد، با فراوانی بیش از ۱٪ در اکثر جوامع سفید پوست دیده می‌شود. برخی افراد به ندرت، الل‌های خنثی را به ارث می‌برند که حاصل مجموعه ناهمگنی از جهش‌ها بوده و نتیجه آن، فقدان کامل تولید α_1AT است. افرادی که دو الل Z یا یک الل Z و یک الل خنثی را به ارث می‌برند به عنوان Pi^Z خطاب می‌شوند، که شایع‌ترین شکل کمبود شدید α_1AT است.

هرچند حدود ۱٪ بیماران COPD، کمبود شدید α_1AT را به ارث می‌برند، اما این افراد، عوامل ژنتیکی دیگری دارند که اثر عمیقی در ایجاد استعداد به COPD دارد. افراد Pi^Z اغلب دچار COPD زودرس (زودآغاز) می‌شوند، اما سوگیری پژوهشی^۳ در مجموعه مقالات مربوط به افراد Pi^Z - که معمولاً تعداد زیادی از آنها به دلیل ابتلا به COPD تحت بررسی برای کمبود α_1AT قرار گرفته‌اند - باعث شده که درصد افراد Pi^Z که در آینده دچار COPD خواهند شد و توزیع سنی بروز COPD در آنها نامعلوم باقی بماند. تقریباً یک نفر از هر ۳۰۰۰ فرد ساکن آمریکا، کمبود شدید α_1AT را به ارث می‌برند، اما فقط تعداد خیلی از این افراد شناسایی شده‌اند. تست آزمایشگاهی که اغلب برای غربالگری کمبود α_1AT به کار می‌رود، سنجش سطح ایمونولوژیک α_1AT در سرم است (به «یافته‌های آزمایشگاهی» در زیر مراجعه کنید).

تفاوت‌های قابل توجه عملکرد ریوی افراد Pi^Z براساس مصرف سیگار توجیه می‌شود؛ سیگاری‌هایی که کمبود شدید α_1AT دارند احتمال بیشتری برای ابتلا به COPD در سنین پایین دارند. لیکن، بروز COPD در افراد Pi^Z ، حتی اگر کماکان مشغول به مصرف سیگار بوده یا قبلاً سیگاری بوده‌اند، قطعی نیست. در افراد Pi^Z غیر سیگاری، تفاوت‌های چشمگیری بین بروز گرفتگی جریان هوا مشاهده شده است. آسم و جنس مذکر نیز به نظر می‌رسد خطر بروز COPD را در افراد Pi^Z افزایش می‌دهند. احتمالاً عوامل دیگر ژنتیکی و/یا محیطی در ایجاد این تفاوت‌ها نقش دارند.

درمان اختصاصی برای کمبود شدید α_1AT ، به شکل درمان تقویتی α_1AT و نیز انفوزیون وریدی هفتگی قابل دسترس است (به مبحث درمان رجوع کنید).

1. passive

2. protease inhibitor

3. ascertainment bias

سیر طبیعی

به نظر می‌رسد اثرات سیگار روی عملکرد ریوی، به شدت کشیدن سیگار، مقطع سنی تماس با سیگار در دوران رشد، و عملکرد پایه‌ای ریه فرد بستگی دارد؛ سایر عوامل محیطی نیز ممکن است اثرات مشابه داشته باشند. در اکثر افراد، عملکرد ریوی با سرعت یکنواختی در دوران رشد کودکی و نوجوانی افزایش یافته و در سالمندی به تدریج کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد خط سیر هر فرد در تحولات عملکرد ریوی‌اش، بستگی به عوامل محیطی و ژنتیک دارد که آنها را در خط سیرهای متفاوت قرار می‌دهند. خطر مرگ‌ومیر نهایی در COPD ارتباط تنگاتنگی با کاهش سطوح FEV₁ دارد. منحنی گرافیک سیر طبیعی COPD با استفاده از منحنی مقادیر FEV₁ در سنین مختلف، در شکل ۳-۳۱۴ نشان داده شده است. مرگ یا از کارافتادگی به دلیل COPD می‌تواند به حالت‌های زیر باشد: افت عملکرد با سرعت طبیعی به دنبال یک مرحلهٔ رشد ناتمام (منحنی C)؛ آغاز زودهنگام افت عملکرد ریوی پس از یک رشد طبیعی (منحنی B)، تنزل سریع بعد از یک رشد طبیعی (منحنی D). سرعت افت عملکرد ریوی را می‌توان با تغییر عوامل محیطی یعنی ترک سیگار، تعدیل نمود؛ ترک سیگار در سن پایین، اثر مفیدتری از ترک سیگار پس از بروز کاهش چشمگیر عملکرد ریوی دارد. عوامل ژنتیک، احتمالاً در میزان عملکرد ریوی که در دوره رشد قابل کسب است و نیز در سرعت افت عملکرد ریه در پاسخ به سیگار و شاید سایر عوامل محیطی، نقش دارند.

تظاهرات بالینی

شرح حال

سه علامت شایع COPD، سرفه، تولید خلط و تنگی نفس کوششی هستند. بسیاری از بیماران برای ماه‌ها یا سال‌ها پیش از مراجعه به پزشک دچار این علائم هستند. هرچند، پیدایش انسداد و تنگی در راه هوایی یک فرآیند تدریجی است، اما بسیاری از بیماران زمان شروع بیماری خود را به یک بیماری یا وخامت^۳ حاد نسبت می‌دهند. اما شرح حال

خطر بیماری ریوی در افراد PiMZ هتروزیگوت که سطوح سرمی α_1AT آنها در حد بینابینی (سطوح PiMM حدود ۶۰٪) است، مورد اختلاف نظر است. چندین مطالعه اخیر که روی گروه‌های بزرگ انجام شده، نشان می‌دهند که افراد PiMZ، مختصری بیشتر در معرض خطر انسداد راه هوایی بوده‌اند، اما معلوم نیست که آیا همهٔ خطر بروز COPD در همهٔ افراد PiMZ، مختصری بالا است و یا زیرگروهی از افراد PiMZ به میزان چشمگیری در معرض خطر COPD (به دلیل سایر عوامل ژنتیکی یا محیطی) می‌باشند.

سایر عوامل خطر ساز ژنتیکی پژوهش‌هایی که روی

مقادیر عملکرد ریوی در نمونه‌های جمعیت عمومی انجام گرفته نشان می‌دهند که عوامل ژنتیک غیر از نوع PI، روی تفاوت‌های عملکرد ریوی تأثیر می‌گذارند. علاوه بر آن، تجمع افراد مبتلا به انسداد راه هوایی در خانواده‌های بیماران COPD در پژوهش‌ها، مشاهده شده است.

در مطالعات ارتباط‌سنجی^۱، توزیع گونه‌های مختلف ژن‌های مرتبط با بروز COPD، در بیماران COPD بررسی شده و با گروه کنترل مقایسه شده است. با این حال به علت قدرت پایین مطالعات، نتایج به دست آمده با هم تناقض دارند. با این وجود در یک مطالعه جدید، ۸۳۰۰ بیمار با ۷ کوهورت جداگانه مقایسه گردیدند و این نتیجه به دست آمد که آلل مینور SNP در ژن MMP12 (rs2276109) که با کاهش بیان MMP12 همراه است، بر روی کارکرد ریه در کودکان مبتلا به آسم و همچنین بزرگسالان سیگاری، اثر مثبتی دارد. مطالعات ژنومی اخیر، چندین لوکوس مرتبط با COPD را شناسایی کرده‌اند، از جمله یک ناحیه در نزدیکی ژن "پروتئین تعامل‌کننده با hedgehog" (HHIP)، که بر روی کروموزوم ۴ واقع است، و دسته‌ای از ژن‌های موجود بر روی کروموزوم ۱۵ (از جمله ژن‌های اجزای گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین) و یک ناحیه مربوط به یک ژن با عملکرد ناشناخته (FAM13A). یک جریان رو به بالای تنظیمی SNP از ژن HHIP به عنوان یکی از واریان‌های عملکردی بالقوه شناخته شده؛ این شاخص‌های ویژه ژنتیکی در نواحی دیگر ژنومی هنوز به طور دقیق مورد شناسایی قرار نگرفته‌اند.

1. association studies
2. minor allele SNP of MMP12
3. exacerbation

معیارهای GOLD برای شدت انسداد مجرای هوایی در COPD

جدول ۱-۳۱۴

مرحله طلایی	شدت	اسپیرومتری
I	خفیف	$FEV_1/FVC < 0.7$ و $FEV_1 \geq 80\%$ مورد انتظار
II	متوسط	$FEV_1/FVC < 0.7$ و $FEV_1 < 80\%$ مورد انتظار و $FEV_1 \geq 50\%$
III	شدید	$FEV_1/FVC < 0.7$ و $FEV_1 < 50\%$ مورد انتظار و $FEV_1 \geq 30\%$
IV	بسیار شدید	$FEV_1/FVC < 0.7$ و $FEV_1 < 30\%$ مورد انتظار

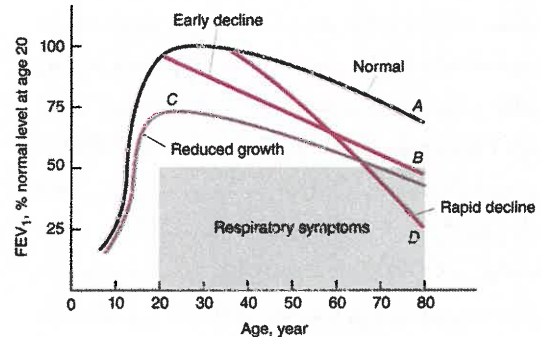
نقاله^۱، یا هل دادن صندلی چرخدار می‌باشند. با پیشرفت COPD، خصوصیت اصلی بیماری، بدتر شدن تنگی نفس کوششی و محدودیت فزاینده در توانایی بیمار برای انجام فعالیت‌های شغلی و غیرشغلی است. در اکثر مراحل پیشرفته‌تر، بیماران حتی با انجام فعالیت‌های ساده زندگی روزمره به نفس نفس می‌افتند.

همراه با بدتر شدن گرفتگی جریان هوا، تعداد حملات وخامت (به پایین مراجعه کنید) بیماری بیشتر می‌شود. بیماران ممکن است دچار هیپوکسمی در حالت استراحت شده و نیاز به استفاده از اکسیژن کمکی داشته باشند.

یافته‌های فیزیکی

در مراحل اولیه COPD، بیماران ممکن است معاینه فیزیکی کاملاً طبیعی داشته باشند. سیگاری‌هایی که هنوز می‌کشند ممکن است نشانه‌های کشیدن سیگار، مثل بوی دود یا رنگ نیکوتین روی ناخن‌ها را نشان دهند. در موارد شدیدتر بیماری، یافته‌های قابل ذکر در معاینه فیزیکی شامل طولانی شدن مرحله بازدم و خس خس (ویزینگ) بازدمی می‌باشند. به علاوه، نشانه‌های پرهوایی مفرط شامل سینه بشکه‌ای^۲ و بزرگ شدن حجم‌های ریوی همراه با حرکات ضعیف دیافراگم (که با دق بررسی می‌شود) می‌باشند. بیماران مبتلا به گرفتگی شدید جریان هوا ممکن است از ماهیچه‌های فرعی تنفسی نیز استفاده کنند و در حالت خاص "سه پایه"^۳ بنشینند تا فعالیت ماهیچه‌های استرنوکلیدماستوئید، اسکالان (نردبانی) و بین‌دنده‌ای تسهیل شود. بیماران ممکن است دچار سیانوز شوند که در لب‌ها و بستر ناخن‌ها قابل مشاهده است.

هر چند به طور سنتی گفته می‌شود افراد مبتلا به آمفیزم



شکل ۳-۳۱۴ منحنی‌های فرضی سیر FEV_1 در تمام طول

عمر. الگوی طبیعی رشد و تنزل با افزایش سن، در منحنی A نمایان است. کاهش چشمگیر FEV_1 (کمتر از ۶۵٪ مقدار مورد انتظار در سن ۲۰) ممکن است به دلیل تنزل با سرعت طبیعی به دنبال یک مرحله ناتمام رشد عملکرد ریوی باشد (منحنی C)، ممکن است به دلیل آغاز زودرس افت عملکرد ریوی پس از رشد طبیعی باشد (منحنی B)، و یا سرانجام، به دلیل افت تسریع شده به دنبال رشد طبیعی باشد (منحنی D).

دقیق معمولاً وجود علایم را پیش از وخامت حاد آنها نشان می‌دهد. پیدایش تنگی نفس کوششی که اغلب به صورت افزایش تلاش برای تنفس عنوان می‌شود، سنگین شدن نفس، ولع هوا، یا نفس نفس زدن^۱ می‌تواند تدریجی باشد. بهتر است در شرح حال، میزان فعالیت‌های معمول بیمار و نحوه تغییرات در توانایی وی برای انجام آنها ذکر شود. فعالیت‌هایی که مستلزم کار قابل توجه با بازوها باشد، بخصوص در سطح شانه یا بالاتر، به ویژه برای بیماران COPD دشوار است. برعکس، فعالیت‌هایی که به بیمار اجازه دهد بازوها را حایل بدن کرده و از ماهیچه‌های فرعی تنفسی استفاده کند، بهتر تحمل می‌شوند. نمونه چنین فعالیت‌هایی شامل هل دادن گاری دستی خرید، راه رفتن روی تسمه

1. gasping
3. barrel chest

2. treadmill
4. tripod position

میزان انسداد جریان هوا، عامل پیش آگهی مهمی در COPD بوده و اساس طبقه بندی بیماری با ملاک های GOLD ابتکار عمل جهانی برای بیماری ریوی^۳ است (جدول ۱-۳۱۴). یافته های جدید نشان می دهند که کاربرد یک شاخص چندعاملی، که مواردی مانند انسداد راه های هوایی، ظرفیت فعالیت بدنی، تنگی نفس و شاخص توده بدنی (BMI) را دربر داشته باشد، بهتر از آزمون عملکرد ریوی می تواند مرگ و میر را پیشگویی کند. در سال ۲۰۱۱، GOLD یک سیستم طبقه بندی اضافی که علایم را با سابقه تشدید ترکیب می کرد، افزود. مزایای این سیستم در ادامه مشخص می شود. آنالیز گازهای خون سرخرگی و اکسیمتری ممکن است هیپوکسمی در حالت استراحت یا فعالیت را نشان دهند. در آنالیز گازهای خون سرخرگی، با اندازه گیری PCO_2 سرخرگی و pH می توان داده های دیگری درباره تهویه آلوئولی و وضع اسید - باز به دست آورد. تغییر pH به موازات PCO_2 در حالت های حاد، ۰.۰۸ واحد به ازای هر ۱۰ mmHg است اما در حالت های مزمن به ۰.۰۳ می رسد. بنابراین با دانستن pH سرخرگی می توان نارسایی تهویه ای (یعنی PCO_2 بیش از ۴۵) را به حالت های حاد و مزمن تقسیم بندی کرد. گازهای خون سرخرگی یک مؤلفه مهم در ارزیابی بیمارانی که با علایم حملات بیماری مراجعه می کنند است. افزایش همتوکریت نشان دهنده وجود هیپوکسمی مزمن است، و نیز وجود علایم هیپر تروفی بطن راست.

بررسی های پرتونگاری ممکن است به طبقه بندی نوع COPD کمک کند. وجود حباب های غول آسا^۴، کم بودن خطوط پارانشیمی یا هیپرلوئنسی، وجود آمفیزم را مطرح می کند. افزایش حجم های ریوی و صاف شدن دیافراگم، وجود پرهوایی^۵ را مطرح می کند، اما اطلاعاتی در مورد ازمان تغییرات نمی دهد. امروزه، CT اسکن تست قطعی برای اثبات وجود یا عدم وجود آمفیزم است (شکل ۴-۳۱۴). از نظر عملی، CT اسکن ارزش کمی برای درمان COPD دارد مگر در افرادی که قرار است برای درمان تحت عمل جراحی قرار گیرند (در پایین شرح داده ایم) و به عنوان غربالگری سلطان ریه.

رهنمودهای اخیر توصیه می کنند آزمایش کمبود α_1AT برای تمام بیماران COPD یا آسم که انسداد مزمن جریان

(که اصطلاحاً pink puffer خوانده می شوند) لاغر بوده، در زمان استراحت سیانوز ندارند، و از ماهیچه های فرعی تنفس استفاده می کنند و همچنین بیشتر احتمال دارد که افراد مبتلا به برونشیت مزمن، چاق و سیانوتیک باشند (blue bloater). اما یافته های جدید نشان می دهند که بیشتر بیماران، عناصری از هر دو تابلوی آمفیزم و برونشیت مزمن را دارا بوده و با معاینه فیزیکی نمی توان به طور مطمئن، این دو حالت را از هم افتراق داد.

بیماری پیشرفته ممکن است با نزاری (تحلیل رفتن) عمومی همراه باشد که به صورت کاهش وزن قابل توجه، لاغر شدن شقیقه ها، و از دست رفتن گسترده بافت چربی زیر پوستی می باشد. این سندرم به دلیل تغذیه ناکافی و افزایش سیتوکین های التهابی ($TNF-\alpha$) می باشد. این نزاری، یک عامل مستقل پیش آگهی بد در COPD است. برخی بیماران که مراحل پیشرفته بیماری را دارند، در هنگام دم، حرکت متناقض قفسه دنده ای به سمت داخل دارند (نشانه هور)^۱، که به دلیل تغییر در نقطه اتکای (بُردار) انقباض دیافراگم روی قفسه سینه، در اثر پرهوایی مزمن، می باشد.

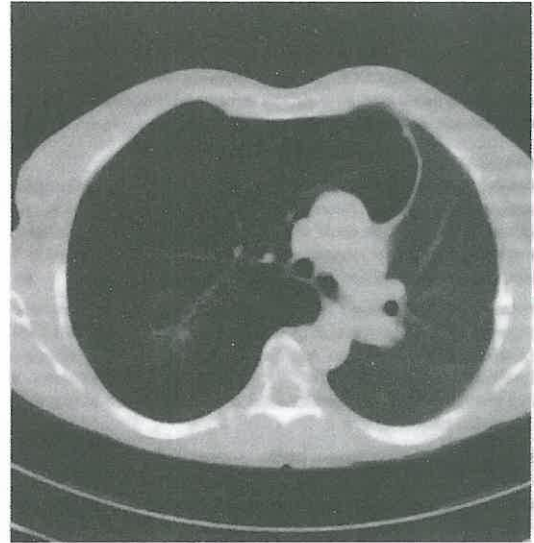
نشانه های نارسایی بارز قلب راست، که کورپولمونل گفته می شود، از زمان کاربرد اکسیژن درمانی کمکی، نادر است.

چماقی شدن انگشتان (کلاپینگ) جزو نشانه های COPD نیست، و وجود آن هشدار برای درمانگر است تا بررسی علل کلاپینگ را آغاز کند. در این گروه از بیماران، بروز سرطان ریه محتمل ترین توجیه برای یک کلاپینگ نوظهور است.

یافته های آزمایشگاهی

مشخصه اصلی COPD، گرفتگی جریان هوا است (چنان که قبلاً گفتیم). تست های عملکرد ریوی می توانند این گرفتگی را به صورت کاهش FEV_1 و نسبت FEV_1 به FVC نشان دهند (فصل ۳۰۶). با وخیم تر شدن بیماری، حجم های ریوی ممکن است افزایش یابند، در نتیجه ظرفیت تام ریوی (TLC)، ظرفیت باقیمانده عملکردی (FRC)، و حجم باقیمانده (RV) افزایش می یابند. در بیماران مبتلا به آمفیزم، ظرفیت انتشار^۲ ممکن است کاهش یابد، که نمایانگر تخریب پارانشیم ریوی یعنی مشخصه بیماری می باشد.

1. Hoover's sign
2. diffusing capacity
3. Global Initiative for Lung Disease
4. bullae
5. hyperinflation



شکل ۴-۳۱۴ CT اسکن قفسه سینه بیمار مبتلا به COPD که تحت پیوند ریه چپ قرار گرفته است. به کاهش خطوط پارانشیم در ریه راست (سمت چپ تصویر) در مقایسه با ریه چپ توجه کنید. این نشان‌دهنده تخریب آمفیزمی ریه، و انحراف مדיاستن به دلیل پرهوایی به سمت چپ است.

هوا دارند انجام گیرد. اندازه‌گیری سطح سرمی $\alpha_1\text{AT}$ یک آزمایش مناسب برای شروع این بررسی است. چنانچه سطح $\alpha_1\text{AT}$ پایین بود، تشخیص قطعی کمبود $\alpha_1\text{AT}$ مستلزم تعیین نوع PI (مهارکننده پروتئاز) است. این کار به طور معمول با تغلیظ ایزوالکتریک سرم انجام می‌گیرد، که نمایانگر ژنوتیپ جایگاه PI از نظر آلل‌های رایج و نیز بسیاری از آلل‌های PI نادر می‌باشد. روش‌های مولکولی تعیین ژنوتیپ برای آلل‌های PI رایج (M، S، و Z) قابل انجام است.

درمان بیماری انسدادی مزمن ریه

COPD ثابت

تنها با سه اقدام مداخله‌ای - ترک سیگار، اکسیژن درمانی در بیماران هیپوکسمیک مزمن، و جراحی برای کاهش حجم ریه در برخی بیماران مبتلا به آمفیزم - می‌توان بر روند طبیعی

بیماران مبتلا بر COPD اثر گذاشت. امروزه برخی شواهد غیرقطعی حاکی از آن است که مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی ممکن است مرگ‌ومیر را تغییر دهد (ولی بر عملکرد ریه چنین اثری ندارد). تمام درمان‌های فعلی دیگر با هدف بهبود علائم و کاهش دفعات و شدت حملات وخیم شدن بیماری می‌باشند. برای استفاده از این درمانها نخست باید علائم بیمار، خطرات احتمالی، هزینه‌ها و مزیت‌های درمان ارزیابی شوند. پس از آغاز درمان، باید پاسخ به درمان بررسی شده و درباره ادامه یا قطع درمان تصمیم‌گیری شود.

داروهای تنفسی

ترک سیگار (همچنین فصل ۴۷۰ را ببینید). نشان داده‌اند که سیگاری‌های میانسال که توانسته‌اند سیگار را با موفقیت کنار بگذارند، بهبود قابل توجهی در سرعت افت عملکرد ریوی پیدا کرده و به همان حد تغییرات سالیانه بیماران غیرسیگاری بازگشته‌اند. بنابراین تمامی بیماران COPD باید ترغیب به ترک سیگار شده و مزایای ترک سیگار به آنان آموزش داده شود. انبوهی از شواهد جدید نشان می‌دهند که ترکیب دارودرمانی با رویکردهای حمایتی سنتی، به طور قابل ملاحظه‌ای موفقیت در ترک سیگار را افزایش می‌دهد. سه رویکرد اصلی فارماکولوژیک به این مسأله وجود دارد: بوپروپیون^۱ که در اصل به عنوان یک داروی ضدافسردگی معروف است، درمان جایگزین نیکوتین (به صورت آدامس، برچسب‌های پوستی، اسپری استنشاقی و بینی در دسترس است)، و وارینسلین^۲ ترکیبات آگونیست/آنتاگونیست گیرنده اسید نیکوتینیک. توصیه جدید انجمن جراحان آمریکا این است که در صورت عدم وجود کنترااندیکاسیون، تمام سیگاری‌های بزرگسالی که باردار نبوده و خواهان ترک سیگار هستند، باید تحت دارودرمانی قرار گیرند.

برونکودیلاتورها (گشادکننده‌های برونش) به طور کلی گشادکننده‌های برونش برای تسکین علائم در بیماران COPD مصرف می‌شوند. راه استنشاقی برای رساندن دارو ارجح است، زیرا میزان بروز عوارض جانبی پایین‌تر از تجویز دارو به صورت تزریقی است.

1. bupropion

2. varenicline

یافته‌ها تحت تأثیر قرار نگیرد. مصرف آنها با افزایش کاندیدایز حلقی - دهانی و تسریع در کاهش تراکم استخوان همراه است. برخی تحلیل‌ها مبین آن است که گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی، فراوانی حملات وخامت را حدود ۲۵٪ کم می‌کنند. اثر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر روی نرخ مرگ و میر مورد بحث است، یک متاآنالیز جدید و چندین مطالعه گذشته‌نگر، اثر این داروها در کاهش مرگ و میر نشان داده شده است، اما در یک کارآزمایی تصادفی‌شده‌ای که به تازگی منتشر شده است، تفاوت‌هایی در نرخ مرگ و میر مشاهده می‌شود، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نیست. توصیه می‌شود بیمارانی که مکرراً دچار حملات وخامت می‌شوند (یعنی دو بار یا بیشتر در سال) و بیمارانی که به برونکودیلاتورهای استنشاقی، پاسخ فوری قابل توجهی نشان می‌دهند، تحت درمان امتحانی با گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی قرار گیرند.

گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی مصرف طولانی گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی برای درمان COPD توصیه نمی‌شود، زیرا نسبت سودمندی به خطر آنها نامطلوب است. مصرف طولانی گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی با عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای همراه است که شامل پوکی استخوان، افزایش وزن، کاتاراکت، عدم تحمل گلوکز، و افزایش خطر عفونت می‌باشند. یک مطالعه اخیر نشان داد که اگر بیمارانی که مدت طولانی با پردنیزون به مقدار کم (حدود ۱۰ mg/d) درمان می‌شوند، داروی خود را به تدریج قطع کنند، هیچ اثر نامطلوبی روی تعداد حملات بیماری، کیفیت زندگی از نظر سلامتی، یا عملکرد ریوی، نخواهد داشت. این بیماران بعد از قطع استروئید، به‌طور متوسط ۴/۵ kg (متوسط ۱۵-۱۰) کاهش وزن خواهند داشت.

تئوفیلین تثفیلین تاحدی میزان جریان بازدم و ظرفیت حیاتی را بهتر کرده و اثر مختصری در بهبود سطوح اکسیژن و دی‌اکسیدکربن سرخرگی در بیماران مبتلا به COPD متوسط تا شدید دارد. تهوع، عارضه جانبی شایعی است؛ تاکی‌کاردی و ترمور نیز گزارش شده‌اند. برای به حداقل رساندن خطر سمیت، پایش سطح خونی تثفیلین اغلب ضروری است. مشخص شده مهارکننده انتخابی فسفودی‌استراز به نام روفلومیلست (roflumilast) تعدیل تشدید را در بیماران

داروهای آنتی‌کولینرژیک ایپراتروپیوم برومید علایم را بهتر کرده و به سرعت FEV₁ را بهتر می‌کند. تیوتروپیوم، یک آنتی‌کولینرژیک طولانی‌اثر است که می‌تواند علایم را بهبود بخشیده و حملات وخامت را کم کند. بررسی‌های انجام شده نتوانسته‌اند اثر ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم را بر روی بهبود سرعت کاهش FEV₁ نشان دهند. در یک کارآزمایی بزرگ تصادفی‌شده، ظاهراً نرخ مرگ و میر در کسانی که تحت درمان با تیوتروپیوم بودند کمتر بود، اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. عوارض جانبی آن اندک‌اند، و توصیه می‌شود آنتی‌کولینرژیک‌های استنشاقی برای بیماران COPD علامت‌دار امتحان شوند. آنالیز گذشته‌نگر اخیر این احتمال را افزایش داد که مصرف آنتی‌کولینرژیک‌ها با افزایش حوادث قلبی عروقی در افراد COPD مرتبط است. این مسئله در کارآزمایی وسیع آینده‌نگر تصادفی شده با تیوتروپیوم دیده شده است.

بتا‌آگونیست‌ها این داروها به تسکین علایم کمک می‌کنند. مهمترین عوارض جانبی آنها، ترمور و تاکی‌کاردی می‌باشد. بتا‌آگونیست‌های استنشاقی طولانی‌اثر نظیر سالمترول، مزایایی مشابه ایپراتروپیوم برومید دارند. مصرف آنها راحت‌تر از داروهای کوتاه‌اثر است. دیده‌اند که اضافه کردن یک بتا‌آگونیست به درمان آنتی‌کولینرژیک استنشاقی، فواید مضاعفی داشته است. اخیراً در گزارشی راجع به آسم عنوان شد که بیمارانی که β آگونیست‌های طولانی‌اثر بدون کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مصرف می‌کنند (بخصوص سیاهپوستان) در معرض افزایش خطر مرگ به دلیل مشکلات تنفسی قرار دارند. معلوم نیست که این داده‌ها به بیماران COPD قابل تعمیم باشند.

گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی اگرچه یک کارآزمایی اخیر نشان داده است که مصرف منظم گلوکوکورتیکوئید استنشاقی اثر مفیدی روی سرعت افت عملکرد ریوی دارد، اما مطالعات دیگر نتوانسته‌اند این اثر را نشان دهند. بیماران مورد مطالعه شامل افرادی بودند که گرفتگی خفیف تا شدید جریان هوا داشته و سابقه مصرف سیگار داشته یا در همان زمان سیگاری بودند. بیمارانی که پاسخ فوری چشمگیر به بتا‌آگونیست‌های استنشاقی داشته‌اند از این مطالعات کنار گذاشته شدند تا تعمیم‌پذیری

COPD با برونشیت مزمن و سابقه قبلی تشدید، کاهش می‌دهد؛ اثر آن بر انسداد جریان هوایی و علایم محدود است.

آنتی‌بیوتیک همان‌طور که در زیر اشاره شده، اطلاعات محکمی دال بر تأثیر عفونت باکتریال به عنوان عامل تسریع‌کننده تشدیدها وجود دارد. کارآزمایی زودهنگام آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکسی یا سرکوب‌کننده که به صورت دوره‌های فصلی یا سالانه داده می‌شود تأثیر مثبتی را در جلوگیری از عود تشدیدها نشان نداده است. اخیراً یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده در مورد آزیترومایسین (که به خاطر ویژگی‌های ضد التهابی و ضد میکروبی انتخاب می‌شود) که به صورت روزانه به بیماران تجویز می‌شد، انجام شد که بررسی تعدد تشدیدها در شرح حال ۶ ماه گذشته آن‌ها کاهش نشان داد و همچنین زمان طولانی‌تر تا اولین تشدید در کوهورت افراد درمان شده با ماکرولید (خطر نسبی، ۰/۷۳)، مشاهده شد.

اکسیژن اکسیژن کمکی، تنها درمانی است که نشان داده مرگومیر را در بیماران مبتلا به COPD کم می‌کند. مصرف اکسیژن توسط بیمارانی که هیپوکسمی در حال استراحت دارند (اشباع O_2 در حال استراحت مساوی یا کمتر از ۸۸٪ یا کمتر از ۹۰٪ همراه با علایم هیپرتانسیون ریوی یا نارسایی قلب راست) اثر قابل توجهی بر مرگومیر دارد. بیمارانی که واجد این ملاک‌ها هستند باید به طور مداوم اکسیژن تکمیلی دریافت دارند زیرا تأثیر آن بر مرگومیر متناسب با تعداد ساعت / روز مصرف اکسیژن است. سیستم‌های مختلفی برای اکسیژن‌رسانی در دسترس هستند، از جمله سیستم‌های قابل حمل که می‌توان آن‌ها را به خارج از خانه نیز برد.

اکسیژن کمکی غالباً برای بیمارانی که هیپوکسمی کوششی یا شبانه دارند تجویز می‌شود. هرچند مصرف اکسیژن در این شرایط توجیه فیزیولوژیک دارد، اما مزایای این درمان هنوز به درستی ارزیابی نشده است.

سایر داروها N-استیل سیستئین هم به خاطر خواص موکولیتیک و هم آنتی‌اکسیدان، برای بیماران مبتلا به COPD مصرف شده است. یک کارآزمایی آینده‌نگر نتوانست تأثیر مفیدی بر افت عملکرد ریه یا پیشگیری از حملات نشان دهد. درمان اختصاصی به شکل تزریقی

درمان تقویتی α_1AT ،^۱ برای بیماران مبتلا به کمبود شدید α_1AT قابل دسترس است. هرچند این فرآورده‌های خونی استرلیزه می‌شوند و هیچ موردی از عفونت و ویروس با درمان گزارش نشده است، اما پیش از آغاز درمان، توصیه می‌شود واکسن هپاتیت B زده شود. اگرچه از نظر بیوشیمیایی، اثربخشی درمان تقویتی α_1AT نشان داده شده است، اما کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده، هیچ گاه نتوانسته‌اند اثربخشی این درمان را در کند کردن افت عملکرد ریوی نشان دهند. ملاک انتخاب بیماران برای درمان تقویتی با α_1AT ، این است که سطح α_1AT سرم کمتر از $11 \mu M$ (حدود $50 mg/dL$) باشد. معمولاً افراد PiZ واجد این ملاک هستند، هرچند سایر انواع نیز اگر با کمبود شدید همراه باشند (مثل خنثی - خنثی) استحقاق درمان را خواهند داشت. از آنجا که فقط بخشی از بیمارانی که کمبود شدید α_1AT دارند دچار COPD خواهند شد، درمان تقویتی α_1AT برای بیمارانی که کمبود شدید α_1AT داشته اما عملکرد ریوی و CT اسکن قفسه سینه آنها طبیعی است، توصیه نمی‌شود.

درمان‌های غیر دارویی

مراقبت طبی عمومی بیماران مبتلا به COPD باید هر سال واکسن آنفلوانزا بزنند. واکسن پنوموکوکی چندظرفیتی نیز توصیه می‌شود، هرچند اثربخشی آن در این گروه از بیماران به طور قطع ثابت نشده است. توصیه‌ها و کمبود شواهد مشابهی نیز برای واکسیناسیون ورودی و تپل‌پر تپس وجود دارد.

توانبخشی ریوی این برنامه درمانی شامل آموزش و بازگرداندن تغییرات قلبی - عروقی است. ثابت شده که توانبخشی ریوی باعث بهبود کیفیت زندگی از نظر سلامتی، تنگی نفس، و توان فعالیت می‌شود. همچنین نشان داده‌اند که میزان بستری را در یک دوره ۱۲-۶ ماهه کم می‌کند.

جراحی کاهش حجم ریه^۲ (LVRS) جراحی برای کاهش حجم ریه بیماران مبتلا به آمفیژم، نخست در دهه ۱۹۵۰ معرفی شد ولی با موفقیت کمی همراه بود، و سپس در دهه ۱۹۹۰ مجدداً مطرح شد. کسانی که قابل عمل نیستند

1. α_1AT augmentation therapy
2. Lung Volume Reduction Surgery

جریان هوا [مراحل III و IV ملاکهای GOLD (جدول ۳۱۴-۱)] دارند، به طور متوسط یک تا سه حمله در سال خواهند داشت. با این حال، برخی افراد که دچار گرفتگی بسیار شدید راه‌های هوایی هستند، دچار حملات مکرر نمی‌شوند؛ سابقه حملات پیشین، یک نشانگر قوی برای پیشگویی حملات در آینده است. اخیراً مشاهده شده که نسبت افزایش یافته شریان ریوی به آتورت در CT قفسه سینه، با خطر افزایش تشدیدهای COPD مرتبط است.

رویکرد به بیماری که دچار حملهٔ وخامت می‌شود شامل ارزیابی شدت بیماری (هم مسایل حاد و هم مسایل مزمن)؛ تلاش برای شناسایی عامل زمینه‌ساز؛ و شروع درمان می‌باشد.

عوامل زمینه‌ساز و راهبردهای کاهش دفعات

وخامت‌ها گستره‌ای از محرک‌ها به یک مسیر مشترک نهایی منجر می‌شوند که التهاب راه هوایی و افزایش علائم ویژهٔ حملات وخامت COPD می‌باشند. مطالعات نشان داده است که بدست آمدن یک گونه جدید عفونت باکتری‌ها با خطر افزایش یافته حمله حاد بوده و اینکه عفونت باکتری‌ها بیش از کل درصد حملات حاد را درگیر می‌کنند. عفونت‌های تنفسی ویروسی، در نزدیک به یک سوم حملات COPD حضور دارند. در اقلیت قابل توجهی از موارد (۳۵-۲۰٪)، هیچ عامل آشکارسازی را نمی‌توان شناسایی کرد.

نقش درمان دارویی در کاهش فراوانی حملات بیماری، کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. مصرف طولانی گلوکوکورتیکوئیدها برای این منظور توصیه نمی‌شود. در کارآزمایی‌های بزرگ بالینی، گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی توانسته‌اند تعداد حملات را به میزان ۳۰-۲۵٪ کاهش دهند. مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی را باید برای بیمارانی که حملات مکرر داشته یا مؤلفه‌ای آسمی (یعنی بازگشت‌پذیری قابل توجه تست عملکرد ریوی یا بهبود قابل توجه علائم پس از مصرف برونکودیلاتورهای استنشاقی) دارند مدنظر قرار داد. همین میزان کاهش در صورت مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک و بتا‌آگونیست‌های طولانی‌اثر نیز گزارش شده است. روشن شده است که واکسن آنفلوانزا، میزان حملات را در بیماران مبتلا به COPD کاهش می‌دهد. همان‌طور که در بالا اشاره شده، تجویز روزانه

عبارتند از: بیماری قابل توجه پلور، (فشار سیستولی سرخرگ ریوی بیش از ۴۵mmHg)، تغییرات شدید قلبی عروقی^۱، نارسایی احتقانی قلب، یا سایر حالت‌های مرضی شدید دارند. بیمارانی که FEV₁ آنها کمتر از ۲۰٪ مورد انتظار است و آمفیزم منتشر در CT داشته یا DLCO آنها کمتر از ۲۰٪ مورد انتظار است، پس از عمل جراحی مرگ‌ومیر بالایی داشته و نمی‌توانند کاندید عمل LVRS باشند.

"کارآزمایی ملی درمان آمفیزم" نشان داده که LVRS هم روی مرگ‌ومیر و هم روی علائم برخی بیماران آمفیزی اثرات خوبی دارد. توزیع آناتومیک آمفیزم و توان فعالیت بیمار بعد از توانبخشی، خصوصیات مهمی از نظر پیش‌آگهی هستند. بیمارانی که آمفیزم آنها عمدتاً در لوب فوقانی است و توان فعالیت پایینی بعد از توانبخشی دارند، احتمالاً بیشتر از LVRS بهره خواهند برد.

پیوند ریه (به فصل ۳۲۰e نیز نگاه کنید) COPD

در حال حاضر دومین اندیکاسیون اصلی پیوند ریه است (شکل ۳۱۴-۴). امروزه توصیه می‌شود که بیماران منتخب برای پیوند ریه باید؛ به رغم درمان طبّی کامل، ناتوانی شدید داشته باشند؛ و بیماری‌های همراه دیگری نظیر بیماری کبدی، کلیوی یا قلبی نداشته باشند. برخلاف LVRS، محل آناتومیک آمفیزم و وجود هیپر تانسین سرخرگ ریوی، مانعتی برای پیوند ریه نیستند.

حملات وخیم شدن COPD حملات وخامت

(exacerbation)، مسأله مهمی در سیر عادی COPD است. این حملات معمولاً به صورت دوره‌های افزایش تنگی نفس و سرفه و تغییر در مقدار و کیفیت خلط است. این حملات ممکن است همراه با دیگر علائم ناخوشی مثل تب، درد ماهیچه‌ای، و گلودرد یا بدون آنها باشند. طبق گزارش‌های خودنوشت، ارتباط کیفیت زندگی از نظر سلامتی، با دفعات حملات وخیم شدن، بسیار بیشتر از ارتباط آن با میزان گرفتگی جریان هوا است. تحلیل‌های اقتصادی نشان داده‌اند که بیش از ۷۰٪ هزینه‌های مراقبت بهداشتی از بیماران COPD، صرف مراجعه به بخش‌های اورژانسی و بستری در بیمارستان می‌شود؛ که در آمریکا سالانه بالغ بر ۱۰ بیلیون دلار می‌شود. با افزایش گرفتگی جریان هوا، تعداد حملات بیشتر می‌شود؛ بیمارانی که انسداد متوسط تا شدید

آزیترومایسین به بیماران COPD با سابقه تشدید، تعدد تشدیدها را کاهش می‌دهد.

ارزیابی بیمار درمانگر باید شدت حملات وخامت و نیز شدت COPD قبل از حمله را معین کند. هرچه این دو مؤلفه شدیدتر باشند، احتمال نیاز به بستری بالاتر خواهد بود. در شرح حال، برای تعیین میزان تنگی نفس باید سؤال شود که آیا فعالیت‌های روزمره زندگی یا فعالیت‌های معمول فرد باعث از نفس افتادن وی می‌شود یا نه. باید درباره تب؛ تغییر در کیفیت خلط؛ تماس با افراد بیمار؛ و علایم همراه مثل تهوع، استفراغ، اسهال، درد ماهیچه‌ای، و لرز از بیمار سؤال شود. پرسش درباره فراوانی و شدت حملات قبلی نیز اطلاعات مهمی به دست می‌دهد.

در معاینه فیزیکی باید شدت دیسترس (زجر تنفسی) بیمار ارزیابی شود. باید توجه ویژه‌ای به تاکیکاردی، تاکیک پنه، استفاده از ماهیچه‌های فرعی، علایم سیانوز محیطی یا دور دهان، توانایی تکلم با جملات کامل، و وضع روانی بیمار داشت. در معاینه قفسه سینه باید بودن یا نبودن یافته‌های کانونی، میزان حرکت هوا، بودن یا نبودن خس خس، ناقربینی قفسه سینه (به نفع وجود انسداد راه هوایی بزرگ یا پنوموتوراکس که علایم حملات وخامت را تقلید می‌کند)، و بودن یا نبودن حرکت منناقض دیواره شکم، اثبات شود.

بیمارانی که COPD شدید زمینه‌ای داشته و زجر تنفسی متوسط تا شدید دارند، یا آن که یافته‌های کانونی دارند باید تحت پرتونگاری قفسه سینه قرار گیرند. در این شرایط بالینی، حدود ۲۵٪ از پرتونگاره‌ها غیرطبیعی خواهند بود، و شایعترین یافته آنها پنومونی و نارسایی احتقانی قلبی است. برای بیماران مبتلا به COPD پیشرفته، آنان که سابقه هیپرکاری (افزایش PCO_2 خون سرخرگی) دارند، آنان که تغییرات وضع روانی (خواب‌آلودگی، منگی) دارند، یا آنان که دیسترس قابل توجه دارند باید اندازه‌گیری گازهای خون سرخرگی انجام گیرد. وجود هیپرکاری یعنی PCO_2 بیش از ۴۵mmHg، اهمیت زیادی در درمان دارد (ادامه بحث را نگاه کنید). هرچند تست‌های عملکرد ریوی در برنامه‌ریزی درمان حملات آسم استفاده می‌شوند اما در تشخیص یا درمان حملات COPD مفید نیستند.

هیچ رهنمود مطلقی برای تعیین موارد لزوم بستری برای

درمان حملات COPD وجود ندارد. بیمارانی که اسیدوز تنفسی و هیپرکاری، هیپوکسمی شدید، یا بیماری زمینه‌ای شدید داشته یا کسانی که شرایط زندگی آنها به گونه‌ای است که تحت مراقبت مستمر نبوده و ممکن است درمان‌های تجویزی را به درستی مصرف نکنند، باید در بیمارستان بستری شوند.

حملات وخامت حاد

برونکودیلاتورها معمولاً این بیماران با بتاگونست‌های استنشاقی، اغلب به اضافه یک داروی آنتی‌کولینرژیک درمان می‌شوند. این داروها را می‌توان به طور جداگانه یا با هم تجویز کرد، و دفعات تجویز بستگی به شدت حملات وخامت دارد. اغلب بیماران ابتدا با نبولایزر درمان می‌شوند، زیرا تجویز چنین درمانی اغلب برای سالمندان یا کسانی که دیسترس تنفسی دارند آسانتر است. اما نشان داده‌اند که تغییر آن به اسپری استنشاقی، هنگامی مؤثر است که با آموزش و تمرین بیماران و کارکنان همراه باشد. این رویکرد، فواید اقتصادی مهمی داشته و اجازه می‌دهد تا تغییر به درمان سرپایی آسانتر صورت گیرد. افزودن متیل‌گزانتین‌ها (مثل تئوفیلین) به این رژیم را می‌توان مدنظر داشت، هرچند دلیل متقاعدکننده‌ای برای اثربخشی آنها وجود ندارد. اگر داروهای اخیر اضافه شدند، سطوح سرمی را باید پایش نمود تا سمیت به حداقل برسد.

آنتی‌بیوتیک‌ها عوامل بیماریزای تنفسی اغلب در مجاری تنفسی بیماران مبتلا به COPD استقرار یافته و اغلب نمی‌توان قاطعانه یک گونه خاص باکتری را مسؤول یک رویداد بالینی خاص دانست. باکتری‌هایی که اغلب در حملات COPD نقش دارند شامل استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، و موراکسلا کاتارالیس می‌باشند. به علاوه، میکوپلازما پنومونیه یا کلامیدیا پنومونیه در ۱۰-۵٪ حملات یافت می‌شوند. انتخاب آنتی‌بیوتیک باید براساس الگوی منطقه‌ای حساسیت پاتوژن‌های فوق به آنتی‌بیوتیک‌ها، و نیز شرایط بالینی بیمار صورت گیرد. اکثر درمانگران، بیماران مبتلا به حملات متوسط تا شدید را با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان می‌کنند، حتی اگر داده‌ها به نفع وجود یک عامل بیماریزای خاص نباشد.

تنفسی، ناپایداری همدینامیک، یا عوارض دیگر داشته باشند. هدف از تهویه مکانیکی، اصلاح شرایط فوق‌الذکر است. عواملی که باید در ضمن تهویه مکانیکی حمایتی در نظر داشت عبارت‌اند از: تأمین زمان بازدم کافی برای بیمارانی که گرفتگی شدید جریان هوا دارند، و وجود PEEP - خودکار (فشار مثبت انتهایی بازدمی) که می‌تواند باعث شود بیماران، تلاش تنفسی قابل توجهی برای آغاز تنفس در حالت demand (تقاضای) ونتیلاتور داشته باشند. مرگومیر بیمارانی که نیاز به حمایت با تهویه مکانیکی پیدا می‌کنند بین ۱۷-۳۰٪ برای آن موارد خاص بستری می‌باشد. در بیماران مسن تر از ۶۵ سال که در ICU بستری شده‌اند، مرگومیر در سال بعد دو برابر شده و به ۶۰٪ می‌رسد، صرف‌نظر از آن که به تهویه مکانیکی نیاز پیدا کرده یا نکرده باشند.

بیماری‌های بینایی ریه

Talmadge E. King, Jr.

بیماران مبتلا به بیماری‌های بینایی ریه (ILD) عمدتاً به دلیل بروز تنگی نفس کوششی پیشرونده یا سرفه مداوم و بدون خلط مراجعه می‌کنند. هموپتیزی، خس‌خس، و درد قفسه سینه هم ممکن است وجود داشته باشد. اغلب، شناسایی کدورت‌های بینایی در عکس ریه، رویکرد تشخیصی را به سوی یکی از انواع ILD هدایت می‌کند.

بیماری‌های بینایی ریه^۲ (ILDs)، گروه بزرگی از بیماری‌ها هستند که پارانشیم ریه را درگیر می‌کنند یعنی آئوئول‌ها، اپیتلیوم آئوئولی، آندوتلیوم مویرگ‌ها، و فضای بین این ساختمان‌ها، و همین‌طور بافت‌های اطراف رگ‌ها و رگ‌های لنفاوی. طبقه‌بندی این گروه ناهمگون از بیماری‌ها در کنار هم صورت می‌گیرد زیرا تظاهرات بالینی، پرتونوگرافی، فیزیولوژیک، یا پاتولوژیک آنها مشابه است. این اختلالات غالباً با بیماری و مرگومیر قابل ملاحظه‌ای همراه‌اند، و

گلوکوکورتیکوئیدها برای بیمارانی که در بیمارستان بستری می‌شوند، از گلوکوکورتیکوئیدها برای کاهش مدت اقامت، تسریع در بهبودی، و کاهش دفعات یا عود حملات بعدی برای یک دوره ۶ ماهه، استفاده شده است. در یک مطالعه اخیر نشان داده شد که آثار مفید درمان ۲ هفته‌ای با گلوکوکورتیکوئیدها، غیرقابل افتراق از درمان ۸ هفته‌ای است. دستورالعمل GOLD توصیه می‌کند که ۳۰-۴۰ mg پردنیزولون خوراکی یا معادل‌های آن برای یک دوره ۱۴-۱۰ روزه تجویز گردد. هیپرگلیسمی، به‌ویژه در بیمارانی که تشخیص قبلی دیابت داشته‌اند، شایع‌ترین عارضه حاد گزارش شده برای درمان با گلوکوکورتیکوئید است.

اکسیژن اکسیژن کمکی را باید برای حفظ اشباع اکسیژن سرخرگی در سطح حداقل ۹۰ درصد تجویز کرد. رانۀ تنفسی هیپوکسیک (فعالیت مرکز تنفس در پاسخ به هیپوکسی - M)، نقش کوچکی در بیماران مبتلا به COPD دارد. مطالعات نشان داده‌اند که در بیمارانی که هیپرکاری حاد و مزمن دارند، تجویز اکسیژن کمکی باعث کاهش تهویه دقیق‌ای نخواهد شد. اما در برخی بیماران باعث افزایش مختصر PCO₂ سرخرگی می‌شود که عمدتاً از طریق تغییر نسبتهای تهویه - خونرسانی در ریه است. این امر نباید درمانگر را از تجویز اکسیژن موردنیاز برای اصلاح هیپوکسمی منصرف کند.

حمایت با تهویه مکانیکی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شروع "تهویه با فشار مثبت غیرتهاجمی" (NIPPV) در بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی (یعنی PCO₂ بالای ۴۵mmHg) منجر به کاهش قابل توجه مرگومیر، نیاز به لوله تراشه، عوارض درمان، و طول مدت بستری در بیمارستان می‌شود. موارد منع استفاده از NIPPV عبارت‌اند از: ناپایداری قلبی - عروقی، اختلال در وضع روانی یا عدم همکاری بیمار، ترشحات بسیار زیاد یا ناتوانی در پاکسازی ترشحات، ناهنجاریها یا ترومای جمجمه‌ای - صورتی که مانع از جاگذاری مناسب ماسک شود، چاقی مفرط، یا سوختگی‌های شدید.

تهویه مکانیکی تهاجمی (روش مرسوم) از طریق لوله تراشه، برای بیمارانی استفاده می‌شود که به رغم درمان اولیه، همچنان زجر تنفسی شدید، هیپوکسمی مرگبار، هیپرکاری و / یا اسیدوز شدید، اختلال قابل توجه وضعیت روانی، ایست

1. noninvasive positive pressure ventilation

2. Interstitial Lung Diseases

توافق همگانی اندکی در ارتباط با بهترین روش درمان اکثر آنها وجود دارد.

طبقه‌بندی بیماری‌های بینابینی ریه مشکل است زیرا حدود بیش از ۲۰۰ بیماری شناخته شده متمایز، چه به عنوان یک بیماری اولیه یا به عنوان یک بخش مهم از یک بیماری چند عضوی - همانطور که ممکن است همراه با بیماری‌های بافت همبندی (CTDs) دیده شود - با گرفتاری منتشر پارانشیم ریه مشخص می‌شوند. یکی از راهکارهای مفید طبقه‌بندی آن است که آنها را بر حسب خصوصیات اصلی هیستوپاتولوژی به دو گروه تقسیم کنیم: (۱) بیماری‌هایی که عمدتاً با التهاب و فیروز همراه هستند و (۲) گروهی که عمدتاً با واکنش گرانولوماتو در نواحی عروقی یا بینابینی (اینترسیسیال) همراه‌اند (جدول ۱-۳۱۵). هر یک از این دو گروه را می‌توان براساس معلوم یا نامعلوم بودن علت به زیرگروه‌هایی تقسیم نمود. هر ILD ممکن است یک مرحله حاد داشته باشد و معمولاً یک مرحله مزمن نیز وجود دارد. بندرت بعضی از بیماری‌های بافت بینابینی عود می‌کنند و در بین عودها بیماری تحت بالینی است.

سارکوئیدوز (فصل ۳۹۰)، فیروز ریوی با علت نامعلوم (IPF)، و فیروز ریوی همراه با بیماری‌های بافت همبند (فصل‌های ۳۷۸، ۳۸۲، ۳۸۸ و ۴۲۷) شایع‌ترین بیماری‌های بینابینی با علت ناشناخته می‌باشند. در میان ILD‌هایی که علت شناخته شده دارند بزرگترین گروه عبارت است از بیماری‌های مربوط به تماس با عوامل استنشاقی شغلی و محیطی، به ویژه استنشاق غبارهای غیرآلی، غبارهای آلی و انواع بخارها و گازها (فصل‌های ۳۱۱). بسیاری از انواع ILD را می‌توان به صورت بالینی تشخیص داد، به ویژه در صورتی که شرح حال شغلی و محیطی به دقت گرفته شود. اسکن HRCT دقت تشخیصی را بهبود بخشیده و ممکن است در بسیاری از موارد (به ویژه در IPF)، دیگر نیازی به بررسی بافتی نباشد. در سایر اشکال ILD، بررسی بافتی (که معمولاً نیازمند بیوپسی توراکوسکوپی ریه است) برای تأیید تشخیص ضروری می‌باشد.

مکانیسم بیماری‌زایی

ILD ها بدخیم نیستند و توسط هیچ یک از عوامل عفونته‌زای شناخته شده ایجاد نمی‌شوند. مسیر(های) دقیق ایجاد

بیماری از آسیب تا فیروز شناخته نشده است. با این حال چندین عامل آغازگر آسیب وجود دارند، پاسخهای ایمنوپاتوژنیک بافت ریوی محدود است، و مکانیسم‌های ترمیم خصوصیات مشترکی دارند (شکل ۱-۳۱۵). همان‌طور که گفتیم، دو الگوی هیستوپاتولوژیک عمده در مبتلایان به ILD یافت می‌شود: یک الگوی گرانولومایی و الگوی دیگری که در آن التهاب و فیروز غالب هستند.

بیماری ریوی گرانولوماتو این فرآیند با تجمع لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها، و سلول‌های اپیتلیوئید که به صورت ساختمان‌هایی مجزا (گرانولوما) در پارانشیم ریه سازمان یافته‌اند، مشخص می‌شود. ضایعات گرانولومایی می‌توانند به سمت فیروز پیشرفت کنند. بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری گرانولومایی ریوی دچار اختلال شدید کارکرد ریوی نمی‌شوند، یا زمانی که علامتدار می‌شوند، با درمان بهبود می‌یابند. مهمترین تشخیص افتراقی، مربوط به سارکوئیدوز (فصل ۳۹۰) و پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت (فصل ۳۱۰) می‌باشد.

التهاب و فیروز مرحله اولیه عبارت است از آسیب سطح اپیتلیال که موجب التهاب فضاهای هوایی و دیواره‌های آلوئولی می‌گردد. اگر بیماری مزمن شود، التهاب به قسمت‌های مجاور یعنی بافت بینابینی و ساختمان رگی گسترش می‌یابد و در نهایت باعث فیروز بینابینی می‌گردد. الگوهای هیستوپاتولوژیک مهم در ILD ها عبارت‌اند از: پنومونی بینابینی معمولی (UIP)، پنومونی بینابینی غیراختصاصی، پنومونی بینابینی لنفوسیتی، پنومونی سازمان‌یافته، برونشولیت تنفسی / پنومونی بینابینی پوسته‌ریز^۱ و آسیب آلوئولی منتشر (حاد یا سازمان‌یافته). ایجاد اسکار برگشت‌ناپذیر (فیروز) در دیواره‌های آلوئولی، راههای هوایی، یا ساختمان رگی ترسناک‌ترین نتیجه تمام این بیماری‌ها است زیرا غالباً پیشرونده بوده و منجر به اختلال قابل توجه کارکرد تهویه‌ای و تبادل گازی می‌گردد.

شرح حال

طول مدت بیماری تظاهرات حاد (روزها تا هفته‌ها)

جدول ۱-۳۱۵ دستجات عمده بیماری ریوی التهابی آلئوئولی و بینایی

پاسخ ریه: آلئوئولیت، التهاب بینایی، و فیروز

علت معلوم

پروتئین	آزبست
پنومونی آسیراسیون	بخارها و گازها
بقایای سندرم دیسترس تنفسی بزرگسالان	داروها (آنتی‌بیوتیک‌ها، آمپودارون، طلا) و داروهای شیمی‌درمانی
مرتبط با سیگار	تابش
— پنومونی بینایی پوسته‌ریز	پنومونی ناشی از آسیراسیون
— برونشولیت تنفسی - مرتبط با بیماری بینایی ریه	
— گرانولوماتوز سلول لانگرهانس (گرانولوم آئوزینوفیلی ریه)	

علت نامعلوم

پروتئینوز آلئوئولی ریوی	پنومونی بینایی ایدیوپاتیک
اختلالات ارتشاح لنفوسیتی (پنومونیت بینایی لنفوسیتی ناشی از بیماری بافت همبند)	فیروز ریوی ایدیوپاتیک (پنومونی بینایی معمول) (UIP)
پنومونیت آئوزینوفیلی	پنومونی بینایی حاد (آسب آلئوئولی منتشر) (AIP)
لنفانژولیوموماتوز	پنومونی ارگانیزان کریپتوزنیک (برونشولیت انسدادی همراه با پنومونی ارگانیزان)
بیماری‌های ارثی	پنومونی بینایی غیراختصاصی
توبروز اسکلروز، نوروفیروماتوز، بیماری نیم - پیک، بیماری گوشه، سندرم هرمانسکی بودلاک	پنومونی بینایی لنفوسیتیک ایدیوپاتیک
	موارد نادر و مبهم
	فیروزالاسوز پلوروپارانشیمی ایدیوپاتیک
	پنومونی فیبرینی و ارگانیزه حاد
	الگوهای برونشولوی مرکزی در پنومونی بینایی
بیماری‌های معدی - روده‌ای یا کبدی (بیماری کرون، سیروز صفراوی اولیه، هیانیت فعال مزمن، کولیت اولسراتیو)	بیماری‌های بافت همبندی
	لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، اسکلروز سیستمیک، سندرم شوگرن، پلی‌میوزیت - درماتومیوزیت
بیماری پیوند علیه میزبان (پیوند مغز استخوان؛ پیوند اعضای توپر)	سندرم‌های خونریزی ریوی
	سندرم گودپاسچر، هموسیدروز ایدیوپاتیک ریوی، کاپیلاریت مجزای ریوی
	آمیلوئیدوز

پاسخ ریوی: گرانولوماتوز

علت معلوم

غبارهای غیرآلی: بریلوم، سیلیس	پنومونیت افزایش حساسیت (غبارهای آلی)
-------------------------------	--------------------------------------

علت نامعلوم

گرانولوماتوز برونکوستریک	سارکوئیدوز
گرانولوماتوز لنفوئوئید	واسکولیت‌های گرانولوماتو
	گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنزیت (وگر)، گرانولوماتوز آئوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنزیت (چرخ اشتراوس)

1. pulmonary Langerhans cell histiocytosis
2. episodic presentation

پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت، پنومونی لیپوئید، یا کارسینوماتوز لنفانژیت ممکن است در عکس قفسه‌سینه بیماری وسیع پارانشیم ریه داشته باشند بدون آنکه تنگی نفس قابل ملاحظه‌ای نشان دهند؛ این حالت به ویژه در اوایل سیر بیماری دیده می‌شود. خس‌خس یکی از تظاهرات غیرمعمول ILD می‌باشد ولی در بیماران مبتلا به پنومونی ائوزینوفیلیک مزمن، سندرم چرج - استراوس، برونشبولیت تنفسی، و سارکوئیدوز توصیف شده است. درد قابل ملاحظه قفسه سینه در اکثر ILD ها غیرمعمول است. اگر چه احساس ناراحتی در زیر جناغ در سارکوئیدوز معمول است. تشدید ناگهانی تنگی نفس، به ویژه اگر با درد قفسه‌سینه همراه باشد، ممکن است نشان‌دهنده پنوموتوراکس خودبخودی باشد، که در PLCH، توبروس اسکروز، لنفانژئولیومیوماتوز، و نوروفیبروماتوز دیده می‌شود. هموپتیزی واضح و خلط‌خون‌آلود از تظاهرات اولیه غیرمعمول ILD می‌باشند ولی ممکن است در سندرم‌های خونریزی منتشر ال‌وولی (DAH)، لنفانژئولیومیوماتوز، توبروس اسکروز، و واسکولیت‌های گرانولوماتو مشاهده شوند. خستگی و کاهش وزن در تمام ILD ها شایع است.

معاینه فیزیکی

یافته‌ها معمولاً اختصاصی نیستند. شایعترین یافته‌ها در معاینه فیزیکی عبارت‌اند از: تاقی پنه، و کراکل‌های خشک انتهایی دمی در قاعده هر دو ریه، که در بیشتر شکل‌های ILD، با التهاب همراه است ولی احتمال سمع آنها در بیماری‌های ریوی گرانولوماتو کمتر است. کراکلها ممکن است در غیاب حالات غیرطبیعی در پرتونگاری قفسه‌سینه نیز وجود داشته باشند. در بیماران مبتلا به برونشبولیت، رونکای‌های تیز انتهایی دمی و پراکنده - که اصطلاحاً جیغ‌های دمی نامیده می‌شوند - شنیده می‌شوند. معاینه قلب معمولاً طبیعی است مگر در مراحل میانی یا انتهایی بیماری، یعنی زمانی که هیپر تانسینون ریوی و کورپولمونال آشکار شده است (فصل ۳۰۴). سیانوز و چماقی شدن انگشتان در بعضی از بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته دیده می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای و آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلوبولین (فاکتور روماتوئید) در بعضی از بیماران و حتی

شناسایی شده‌اند. ژن‌های مربوط هومئوستاز سورفاکتانت در پروتئینوز آل‌وئل‌های ریوی و همچنین ژن‌های مربوط به کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها در لنفانژئولیومیوماتوز شناسایی گردیده‌اند.

سابقه کشیدن سیگار دوسوم تا ۷۵٪ از بیماران مبتلا به فیروز ریوی ایدیوپاتیک و فیروز ریوی خانوادگی سابقه سیگار کشیدن دارند. معمولاً بیماران مبتلا به PLCH، پنومونی بینایی پوسته‌ریز، برونشبولیت تنفسی، و پروتئینوز آل‌وئل‌های ریوی، سندرم گودپاسچر، و برونشبولیت تنفسی، سیگاری هستند و یا قبلاً سیگاری بوده‌اند.

سابقه شغلی و محیطی باید یک لیست زماندار دقیق از تمام مشاغلی که بیمار در گذشته داشته است، تنظیم نمود که شامل وظایف خاص و تماس‌های شناخته شده می‌باشد. در پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت (شکل ۱-۳۱۰)، علایم تنفسی، تب، لرز، و عکس غیرطبیعی قفسه‌سینه غالباً از نظر زمانی با یکی از سرگرمی‌های بیمار (بیماری کبوتربازان) یا محل کار وی (ریه کشاورزان) (فصل ۳۱۰) ارتباط دارد. ممکن است علایم بیمار چند روز پس از ترک محل تماس، کاهش یافته یا از بین برود؛ به همین ترتیب ممکن است با بازگشت به محل تماس، علایم مجدداً ظاهر شوند.

سایر سوابق مهم عفونت‌های انگلی ممکن است موجب ائوزینوفیلی ریوی شوند، بنابراین در بیمارانی که دارای ILD شناخته شده یا مشکوک به آن می‌باشد، سابقه مسافرت باید پرسیده شود. سابقه عوامل خطر عفونت HIV نیز باید مشخص گردد زیرا ممکن است در مراجعه اول یا در طی سیر بالینی بیماری چند حالت دیده شود از جمله: عفونت HIV، پنومونی ارگانیزان، پنومونی بینایی حاد (AIP)، پنومونیت بینایی لنفوسیتی، یا خونریزی آل‌وولی منتشر.

علایم و نشانه‌های تنفسی تنگی نفس یک شکایت معمول و بارز بیماران مبتلا به ILD، به ویژه پنومونی‌های بینایی با علت نامعلوم، پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت، پنومونی ارگانیزان (COP)، سارکوئیدوز، پنومونی‌های ائوزینوفیلیک، و PLCH می‌باشد. بعضی از بیماران، به ویژه مبتلایان به سارکوئیدوز، سیلیکوز، PLCH،

است، مفید می‌باشد. غالباً بهترین روش برای پی بردن به بیماری‌های دیگر نظیر آدنوپاتی مدیاستن، کارسینوم، یا آمفیژم که همراه با ILD وجود دارند، HRCT می‌باشد. در شرایط بالینی مناسب، ممکن است HRCT نیاز به انجام بیوپسی ریه را در IPF، سارکوئیدوز، پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت، آربستوز، کارسینوم لنفانژیت، و PLCH برطرف نماید. در مواردی که بیوپسی از ریه لازم باشد، HRCT جهت تعیین مناسب‌ترین محل برای گرفتن بیوپسی مفید می‌باشد.

آزمون‌های کارکرد ریوی

اسپیرومتری و حجم‌های ریوی در بیماران مبتلا به ILD، سنجش کارکرد ریه برای بررسی وسعت درگیری ریوی مهم است. بیشتر اشکال ILD موجب یک نقص تحدیدی همراه با کاهش ظرفیت تام ریوی (TLC)، ظرفیت باقی‌مانده عملی، و حجم باقیمانده می‌شوند (فصل ۳۰۶). حجم بازدمی فعال در ثانیه اول (FEV₁) و ظرفیت حیاتی فعال (FVC) کاهش می‌یابند، ولی این تغییرات مربوط به کاهش TLC می‌باشند. نسبت FEV₁/FVC معمولاً طبیعی یا افزایش یافته است. کاهش حجم‌های ریوی با پیشرفت بیماری و افزایش سفتی ریه، تشدید می‌شود. تعدادی از بیماری‌ها (در سارکوئیدوز و پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت شایع نیست، در حالی که در توربوس اسکلروز و لنفانژیولیومیوماتوز شایع است) باعث ایجاد کدورت‌هایی در عکس قفسه‌سینه و محدودیت انسدادی جریان هوا در آزمونهای کارکرد ریوی می‌شوند. بررسی‌های عملکرد ریه برای تعیین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به پنومونیت بینابینی ایدیوپاتیک ارزشمند هستند، بخصوص برای IPF یا پنومونیت بینابینی غیراختصاصی (NSIP).

ظرفیت انتشار کاهش ظرفیت انتشار ریوی برای منواکسیدکربن (DL_{CO}) یافته‌ای شایع ولی غیراختصاصی است که در بیشتر ILD ها دیده می‌شود. این کاهش تا حدی ناشی از صاف شدن واحدهای مویرگی آئوئول هاست ولی علت مهمتر آن عدم تناسب تهویه - خورسانی (V/Q) است. مناطقی از ریه که کمپلیانس آنها به علت فیبروز یا ارتشاح سلولی کاهش یافته است ممکن است تهویه خوبی نداشته باشند ولی از جریان خون کافی برخوردار باشند و

در غیاب یک بیماری بافت همبندی خاص یافت می‌شوند. LDH بالا یک یافته غیر اختصاصی و مشترک ILD ها می‌باشد. افزایش سطح سرمی آنزیم مبدل آنژیوتانسین در سارکوئیدوز شایع است. اگرچه وجود آنتی‌بادی‌های رسوب‌دهنده سرمی، شک به پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت را تأیید می‌کند، ولی تشخیص آن را مسجل نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضدنو تروفیل یا آنتی‌بادی‌های ضد پرده پایه در موارد شک به واسکولیت مفید می‌باشند. الکتروکاردیوگرام معمولاً طبیعی است مگر آنکه هیپرتانسیون ریوی وجود داشته باشد؛ در این صورت الکتروکاردیوگرام، انحراف محور قلب به راست یا هیپرتروفی بطن راست، یا بزرگ شدن / هیپرتروفی دهلیز راست را نشان می‌دهد. اکوکاردیوگرافی نیز گشادشدگی بطن راست و / یا هیپرتروفی در حضور هیپرتانسیون ریوی را مشخص می‌کند.

مطالعات تصویربرداری از قفسه‌سینه

عکس قفسه‌سینه شک به ILD در وهله اول ممکن است براساس یک عکس غیرطبیعی قفسه‌سینه باشد، که در بیشتر موارد یک الگوی شبکه‌ای را در قاعده هر دو ریه نشان می‌دهد. الگوی پرشدگی آئوئولی ندولی یا مخلوط و افزایش خطوط شبکه‌ای نیز ممکن است وجود داشته باشد. در یکی از زیرگروه‌های ILD، کدورت‌های ندولی بیشتر در نواحی فوقانی ریه دیده می‌شوند [سارکوئیدوز، PLCH، پنومونیت مزمن ناشی از ازدیاد حساسیت، سیلیکوز، آربستوز، روماتوئید (شکل ندولی نکروبیوتیک)، اسپوندیلیت آنکیلوزان]. ارتباط عکس قفسه‌سینه با مرحله بالینی یا هیستوپاتولوژیک بیماری ضعیف است. وجود الگوی لانه زنبوری در پرتونگاری با مشاهده فضاهای کیستیک کوچک در پاتولوژی و فیبروز پیشرونده ارتباط دارد؛ حالت مذکور، در صورت وجود، حاکی از یک پیش‌آگهی بد است. در بیشتر موارد، عکس قفسه‌سینه غیراختصاصی است و معمولاً امکان رسیدن به یک تشخیص اختصاصی را فراهم نمی‌سازد.

توموگرافی کامپیوتری

به منظور کشف زودرس و تأیید تشخیص مشکوک ILD، HRCT نسبت به عکس ساده ارجحیت دارد (شکل ۳-۲۶۱). بعلاوه HRCT امکان بررسی بهتر وسعت و توزیع بیماری را فراهم می‌آورد و به ویژه برای بررسی بیمارانی که عکس قفسه‌سینه آنها طبیعی



شکل ۲-۳۱۵ فیبروز ریوی ایدئوپاتیک (با علت نامعلوم). در تصویر HRCT، کدورت‌های غیرطبیعی محیطی در قاعده هر دو ریه با الگوی رتیکولار دیده می‌شود که همراه با برونشکتازی کششی و تصویر لانه زنبوری است. در بیوپسی ریه، یافته‌های اختصاصی پنومونی بینابینی معمولی مشاهده می‌شود.

\dot{V}/\dot{Q} در این نواحی شبیه به حالت مخلوط شدن واقعی خون سیاهرگی با خون سایر نواحی است. شدت کاهش DL_{CO} با مرحله بیماری ارتباطی ندارد.

گازهای خون سرخرگی گازهای خون سرخرگی در حالت استراحت ممکن است طبیعی یا نشان‌دهنده هیپوکسمی (ثانویه به عدم تناسب تهویه با خون‌رسانی) و آلکالوز تنفسی باشند. طبیعی بودن فشار اکسیژن سرخرگی (یا اشباع اکسیژن در اکسیمتری) در حالت استراحت احتمال بروز هیپوکسمی قابل ملاحظه در هنگام ورزش یا خواب را رد نمی‌کنند. احتباس CO_2 نادر است و معمولاً تظاهراتی از مرحله انتهایی بیماری است.

آزمون ورزش قلبی-ریوی

از آنجا که هیپوکسمی در حالت استراحت همیشه وجود ندارد و هیپوکسمی شدید ناشی از ورزش هم ممکن است تشخیص داده نشود، انجام تست ورزش و اندازه‌گیری گازهای خون سرخرگی برای کشف اختلالات تبادل گازی مفید است. کاهش اشباع خون سرخرگی، ناتوانی در کاهش دادن متناسب فضای مرده با ورزش [یعنی نسبت V_D/V_T بالا (فضای مرده به حجم جاری؛ فصل ۳۰۶)]، و افزایش بیش از

حد سرعت تنفس همراه با افزایش کمتر از حد انتظار حجم جاری، اطلاعات مفیدی را درباره اختلالات فیزیولوژیک و وسعت بیماری فراهم می‌آورند. بررسی مرتب تبادل گازی در حالت استراحت و ورزش، روشی عالی برای تحت نظر داشتن فعالیت بیماری و پاسخ به درمان، به ویژه در بیماران مبتلا به فیبروز ریوی ایدئوپاتیک می‌باشد. تست ۶ دقیقه پیاده‌روی برای ارزیابی کلی قابلیت ورزش زیر حداکثر (ساب‌ماکسیمال)، در بیماران مبتلا به ILD مفید است و مورد اقبال روزافزون قرار گرفته است. مسافت راه رفتن و سطح عدم اشباع اکسیژن با سطح پایه عملکرد ریه بیمار همبستگی دارد و آینه‌ای تمام‌نما از سیر بالینی بیمار است.

برونکوسکپی فیبراپاتیک و آلوژ برونکوآلوئولار (BAL)

در تعدادی از بیماری‌ها (مثل سارکوئیدوز، پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت، سندرم‌های خونریزی منتشر آلئولولی، سرطان، پروتئینوز آلئولولی ریوی)، آنالیز سلولی مایع حاصل از BAL ممکن است برای محدودتر کردن تشخیص‌های افتراقی محتمل در میان انواع گوناگون ILD مفید باشد (جدول ۲-۳۱۵). نقش BAL در تعیین مرحله بیماری و بررسی پیشرفت بیماری یا پاسخ به درمان هنوز به خوبی مشخص نشده است، و مفید بودن BAL در ارزیابی و کنترل بالینی بیماری ثابت نگردیده است.

آزمایش بافتی و سلولی

بیوپسی ریه مؤثرترین روش تأیید تشخیص و ارزیابی فعالیت بیماری است. یافته‌های حاصل از بیوپسی ممکن است نشان‌دهنده فرآیندی باشند که نسبت به حدس اولیه ما (به‌ویژه در موارد پنومونیت مزمن ناشی از ازدیاد حساسیت، پنومونی ارگانیزان، ILD همراه با برونشئولیت تنفسی، یا سارکوئیدوز) درمان‌پذیرتر باشد. قبل از آغاز درمان باید بیوپسی گرفته شود. رسیدن به تشخیص قطعی از گمراهی و نگرانی، در موارد عدم پاسخ به درمان یا بروز عوارض جانبی وخیم ناشی از آن در مراحل بعدی سیر بیماری جلوگیری می‌کند.

غالباً برونکوسکپی فیبراپاتیک همراه با گرفتن بیوپسی‌های ریوی متعدد (۴ تا ۸ نمونه) از طریق نای، اولین

جدول ۲-۳۱۵	ارزش تشخیصی شستشوی برونکوالوئولار در بیماری بینایی ریه
بیماری	یافته شستشوی برونکوالوئولار
سارکوئیدوز	لنفوسیتوز، نسبت CD4 به CD8 بیش از ۳/۵ برای تشخیص بسیار اختصاصی است
پنومونیت ازدیاد حساسیت	لنفوسیتوز شدید (> ۵۰٪)
پنومونی سازمان یابنده	ماکروفازهای کف آلود؛ الگوی مختلط افزایش سلول‌ها و بزرگی بارز است؛ کاهش نسبت CD4 به CD8
بیماری ائوزینوفیلیک ریه	ائوزینوفیل‌ها بیش از ۲۵٪
خونریزی منتشر آلوئولی	ماکروفازهای حاوی هموسیدرین، گویچه‌های قرمز خون
آسیب منتشر آلوئولی، سمیت دارویی	پنوموسیت‌های نوع II هیپرپلاستیک و آنیپیک
عفونت‌های فرصت طلب	پنوسیتیس کارینی، فارچ‌ها، سلول‌های تغییر شکل یافته در اثر سیتومگالوویروس
کارسینوما تئور لنفانژینیک، کارسینوم سلول آلوئولی، لنفوم ریوی	سلول‌های بدخیم
برونشیتوز آلوئولی	رگ‌های شیری رنگ، ماکروفازهای کف آلود، و مواد لیوپروتئین مانند درون حبابچه‌ها (که در رنگ آمیزی اسید - شیف پر یودیک مثبت هستند)
پنومونی لمبوتید	قطره‌های جری در ماکروفازها
هیستوسیتوز سلول لانگرهانس ریه	افزایش سلول لانگرهانس CD1+، زیر میکروسکوپ الکترونی گرانول‌های Birbeck در ماکروفازهای مایع شستشوی برونش دیده می‌شود (روشی گران و دشوار است)
بیماری ریوی مرتبط با آزبست	ذرات غبار، اجسام ریز به رنگ زنگ آهن (ferruginous)
بریلیوز	تست تغییر شکل لنفوسیت در برابر بریلیوم، مثبت است
سیلیکوز	ذرات غبار که با میکروسکوپ نوری بولاریزه قابل مشاهده‌اند
لیپئیدوز	تجمع رنگدانه‌های جری خاص در ماکروفازهای حبابچه‌ای

نمی‌شود، عمده‌ترین اهداف درمانی عبارت‌اند از: برطرف نمودن دایمی عامل آسیب‌زا، پس از شناخت آن و کشف سریع و سرکوب قاطعانه فرآیند التهابی حاد و مزمن، تا بدینوسیله میزان آسیب ریوی کاهش یابد. هیپوکسی ($PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$) در حال استراحت و / یا به هنگام ورزش را باید با اکسیژن مکمل کنترل نمود. با پیشرفت بیماری ممکن است درمان کورپولومونل ضرورت یابد (فصل‌های ۲۸۰ و ۳۰۴). روشن شده است که توانبخشی ریوی، کیفیت زندگی بیماران دچار ILD را بهبود می‌بخشد.

درمان دارویی

گلوکوکورتیکوئیدها اصلی‌ترین قسمت درمان سرکوب‌کننده برای آلوئولیت موجود در ILD می‌باشند، ولی میزان موفقیت آنها کم است. تاکنون هیچ کارآزمایی بالینی که در آن اثر گلوکوکورتیکوئیدها در ILD با دارونما بررسی شده باشد انجام نشده است، بنابراین در بسیاری از بیماری‌ها که گلوکوکورتیکوئیدها اغلب برای درمان آنها استفاده می‌شوند،

روش انتخابی است، به‌ویژه در مواردی که به سارکوئیدوز، کارسینوما تئور لنفانژیت، پنومونی ائوزینوفیلیک، سندرم گودپاسچر، یا عفونت مشکوک باشیم. اگر با بیوپسی از طریق نای تشخیص اختصاصی به دست نیاید، انجام بیوپسی از ریه از طریق جراحی قفسه‌سینه به کمک ویدئو یا توراوتومی باز لازم است. بیوپسی‌هایی با اندازه کافی از چند محل و معمولاً از هر دو لوب باید گرفته شوند. موارد منع نسبی بیوپسی ریه مشتمل‌اند بر: بیماری قلبی - ریوی وخیم، نمای لانه زنبوری یا سایر شواهد مرحله انتهایی یک بیماری منتشر در پرتونگاری، اختلال شدید کارکرد ریوی، یا سایر خطرات عمده جراحی، به‌ویژه در افراد مسن.

درمان بیماری بینایی ریه

اگرچه سیر ILD متغیر است، پیشرفت آن شایع و غالباً بی‌سروصدا است. تمام بیماری‌های قابل درمان را باید بدقت مدنظر قرار داد. از آنجا که درمان باعث برگشت فیبروز

انواع خاص ILD

فیبروز ریوی ایدیوپاتیک

فیبروز ریوی ایدیوپاتیک شایعترین شکل پنومونی بینایی ایدیوپاتیک است. افتراق فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) از سایر شکل‌های فیبروز ریوی، گام مهمی در ارزیابی تمام بیمارانی است که با ILD مراجعه می‌کنند. فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، به طور مشخص، پاسخ ضعیفی در برابر درمان داشته و پیش‌آگهی آن بد است.

تظاهرات بالینی در معاینه فیزیکی ممکن است تنگی نفس کوششی، سرفه بی‌خلط، و کراکلهای دمی با یا بدون چماقی شدن انگشتان وجود داشته باشد. عکس قفسه‌سینه در HRCT، به طور تبیین‌کننده کدورت‌های (رتیکولار) تحت جنبی لکه‌ای را اغلب در نواحی تحتانی ریه‌ها نشان می‌دهند که معمولاً همراه با پرونشکتازی کششی و لانه‌زنبوری شدن ریه می‌باشند (شکل ۲-۳۱۵). یافته‌های غیرعادی که تشخیص‌های دیگر را مطرح می‌کنند عبارت‌اند از: طرح شیشه مات گسترده، کدورت‌های نقطه‌ای (ندولار)، وجود آسیب عمدتاً در نواحی میانی و فوقانی، و لنفادنوپاتی واضح مدیاستن یا ناف ریه. آزمون‌های کارکرد ریوی غالباً الگوی تحدیدی (رستریکتیو) را نشان می‌دهند و به صورت کاهش DLCO، و هیپوکسمی سرخرگی است که با ورزش تشدید یا آشکار می‌شود.

یافته‌های بافت‌شناختی به منظور تأیید تشخیص، وجود الگوی معمول پنومونی بینایی در آزمایش بافت‌شناسی ضروری است. بیوپسی از طریق برونش برای تشخیص پنومونی بینایی معمولی مفید نمی‌باشد، و معمولاً بیوپسی از طریق جراحی لازم می‌شود. شاه‌علامت بافت‌شناختی و معیار تشخیصی اصلی پنومونی بینایی معمولی عبارت است از ظاهر ناهمگون در بزرگنمایی کم همراه با وجود نواحی سالم در میان نواحی گرفتار، التهاب بینایی، کانون‌هایی از فیبروبلاست‌های در حال تکثیر، فیبروز کلارن متراکم، و تغییرات لانه زنبوری. این حالات غیرطبیعی بافت‌شناختی، در پارانشیم قسمت محیطی و تحت جنبی بیشترین شدت را دارند. التهاب بافت بینایی

شواهد مستقیمی دال بر افزایش میزان بقای بیمار وجود ندارد. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها برای بیمارانی که دچار ILD علامتدار می‌باشند در پنومونی‌های ائوزینوفیلیک، COP، CTD، سارکوئیدوز، تماس حاد با غبار معدنی، پنومونیت ناشی از تابش حاد اشعه، DAH، پنومونی ناشی از ازدیاد حساسیت، و ILD ناشی از دارو توصیه می‌شود. مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در هر دو مرحله حاد و مزمن بیماری غبارهای آلی توصیه می‌شود.

دوز مناسب و مدت صحیح درمان با گلوکوکورتیکوئیدها در بیشتر ILD ها معلوم نمی‌باشد. دوز معمول برای شروع عبارت‌اند از، پردنیزون خوراکی ۱mg/kg-۰.۵ یکبار در روز (براساس وزن بدون چربی بدن بیمار). این دوز برای ۱۲-۴ هفته ادامه می‌یابد، و در این زمان بیمار مجدداً ارزیابی می‌گردد. اگر حال بیمار پایدار بوده یا بهبود یافته باشد، دوز دارو به ۰.۵mg/kg-۰.۲۵mg/kg کاهش داده می‌شود و این دوز با توجه به سیر بیماری به مدت ۱۲-۴ هفته ادامه داده می‌شود. کاهش زودرس دوز یا درمان کوتاه مدت با گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند موجب عود بیماری شود. اگر وضعیت بیمار در مدتی که از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌کند، بدتر شود، غالباً داروی دیگری به درمان بیمار اضافه شده و دوز پردنیزون کاهش داده می‌شود یا در حد ۰.۲۵mg/kg در روز حفظ می‌گردد.

سیکلوفسفامید و آزا‌تیوپرین (۲mg-۱ به ازای هر کیلوگرم وزن بدون چربی بدن در روز) با یا بدون گلوکوکورتیکوئیدها در درمان فیبروز ایدیوپاتیک ریوی، واسکولیت، اسکلروز سیستمیک پیش‌رونده، و سایر ILD ها استفاده شده و میزان موفقیت آنها متغیر بوده است. ایجاد پاسخ عینی معمولاً نیازمند حداقل ۱۲-۸ هفته زمان می‌باشد. در مواردی که این داروها با شکست مواجه شوند یا قابل تحمل نباشند، سایر داروها از جمله متوترکسات، کلشی‌سین، پنی‌سیلامین، و سیکلوسپورین آزمایش شده‌اند. با این حال نقش آنها در درمان ILD مشخص نمی‌باشد. بسیاری از موارد ILD علیرغم انجام درمان‌های فوق، مزمن و برگشت‌ناپذیر هستند و در این صورت پیوند ریه را می‌توان در نظر گرفت (فصل ۳۲۰e).

هستند [ترکیب فیروز ریوی و آمفیزم (CPFE)] با احتمال بیشتری، نیازمند اکسیژن درمانی طولانی بوده و بیشتر احتمال دارد که دچار هیپر تانسین ریوی شوند؛ پیامد بیماری در این دسته از بیماران، ناامیدکننده تر است.

بیماران مبتلا به IPF ممکن است به دنبال عفونت، آمبولی ریوی یا پنوموتوراکس، دچار حملات حاد بیماری شوند. نارسایی قلبی و بیماری ایسکمیک قلبی در بیماران مبتلا به IPF شایع بوده و مسئول نزدیک به یک سوم از موارد مرگ می باشند. همچنین این بیماران به طور شایع دچار فاز تسریع شده افت بالینی سریع^۲ می گردند که با پیش آگهی بدی همراه است (حملات حاد IPF). این حملات به صورت تشدید تنگی نفس طی چند روز تا ۴ هفته تعریف می شوند؛ ناهنجاری منتشر جدید با الگوی شیشه مات و/یا تراکم ریوی سوار شده بر الگوی زمینه ای شبکه ای یا لانه زنبوری با الگوی UIP سازگار است؛ از دیگر ویژگی های حملات حاد IPF می توان به این موارد اشاره کرد: هیپوکسمی تشدیدشونده، و عدم وجود پنومونی عفونی، نارسایی قلبی و سپسیس. نرخ بروز این حملات، بسته به طول مدت پیگیری، از ۵۷-۱۰ درصد متغیر است. در طول این حملات، اغلب الگوی هیستوپاتولوژیک آسیب آلوتلی منتشر در زمینه UIP دیده می شود. هیچ درمان مؤثری برای کنترل حملات حاد IPF شناخته نشده است. اغلب نیاز به تهویه مکانیکی می باشد، اما این روش معمولاً موفقیت آمیز نیست؛ مرگ و میر بیماران در بیمارستان به سه چهارم می رسد. در کسانی که زنده می مانند، بازگشت حملات شایع بوده و معمولاً در یکی از حملات جان خود را از دست می دهند.

بیماران باید سریعاً جهت پیوند ریه ارجاع داده شوند زیرا پیشرفت بیماری دارای ماهیتی غیرقابل پیش بینی است (نظیر تشدید حاد) (فصل ۳۲۰e).

پنومونی بینابینی غیر اختصاصی^۲ (NSIP)
این حالت دربرگیرنده زیرگروهی از پنومونی های بینابینی با علت نامعلوم است که از نظر بالینی و پاتولوژیک از پنومونی بینابینی معمولی، DIP، AIP، و COP نامعلوم قابل افتراق است. نکته مهم این است که در بسیاری از موارد، الگوی هیستوپاتولوژیک فوق در زمینه یک بیماری قبلی مانند

معمولاً به صورت پراکنده^۱ بوده و متشکل است از یک ارتشاح لنفوپلاسماسیتیک در دیواره آلوتولی، همراه با هیپرپلازی پنوموسیت های تیپ ۲. نواحی فیبروتیک عمدتاً از کلاژن متراکم تشکیل شده اند، گرچه یکی از خصوصیات ثابت آنها وجود کانون های پراکنده ای از فیبروبلاست های در حال تکثیر می باشد. با توجه به وسعت تکثیر فیبروبلاست ها می توان پیشرفت بیماری را پیش بینی نمود. نمای لانه زنبوری از فضاهای هوایی کیستیک فیبروتیک تشکیل شده است که غالباً با اپی تلیوم برونشیولی پوشیده شده و پر از موسین می باشند. هیپرپلازی ماهیچه های صاف در نواحی فیروز و تغییرات لانه زنبوری شایع است. در مرحله مزمن برخی اختلالات (مانند پنوموکونیوز [از جمله آربستوز]، آسیب ناشی از اشعه، بیماری های ریوی ناشی از برخی داروها [مانند نیترو فورانتوئین]، آسپیراسیون مزمن، سارکوئیدوز، پنومونی مزمن ناشی از ازدیاد حساسیت، پنومونی آئوزینوفیلی مزمن ارگانیزه، و PCLH)، یک الگوی فیبروتیک همراه با برخی ویژگی های مشابه پنومونی بینابینی معمولی دیده می شود. وجود سایر ویژگی های هیستوپاتولوژیک در این شرایط شایع می باشد؛ به این ترتیب امکان افتراق این ضایعات از الگوی شبه پنومونی بینابینی معمولی فراهم می آید. اصطلاح پنومونی بینابینی معمولی برای بیمارانی استفاده می شود که ضایعه آنها، ایدیوپاتیک بوده و با وضعیت دیگری همراه نباشد.

فیروز ایدیوپاتیک ریوی

درمان

در صورت عدم درمان، IPF به طور مداوم پیشرفت کرده و نرخ مرگ و میر آن بالا خواهد بود. هیچ درمان مؤثری برای IPF وجود ندارد. تالیدومید به نظر می رسد که سرفه را در بیماران مبتلا به IPF بهبود بخشد. میکروآسپیراسیون مزمن ناشی از ریفلاکس معده به مری، ممکن است در پاتوژنز و سیر طبیعی IPF نقش داشته باشد. درمان ریفلاکس معده به مری می تواند در IPF مفید باشد. در بیماران مبتلا به IPF درمان سه دارویی پرونیزولون، آزاتیوپرین و N استیل سیستئین (NAC) یا وارفارین (در بیماران IPF که فاقد سایر اندیکاسیون های ضد انعقاد هستند) نشان داده که خطرات بستری شدن و مرگ را افزایش می دهد.

بیماران مبتلا به IPF که به طور همزمان دچار آمفیزم

1. patchy

2. accelerated phase of rapid clinical decline

3. nonspecific interstitial pneumonia

نامعلوم است. شروع آن معمولاً سریع و در فردی است که قبلاً سالم بوده است. وجود یک بیماری مقدماتی معمولاً به مدت ۷ تا ۱۴ روز، قبل از تظاهر بیماری شایع است. تب، سرفه، و تنگی نفس از تظاهرات شایع بیماری به هنگام مراجعه می‌باشند. در عکس قفسه‌سینه کدورت منتشر و دوطرفه فضاهای هوایی مشاهده می‌شود. در HRCT کاهش (attenuation) نمای شیشه‌ای مات به صورت نواحی متقارن تکه تکه دوطرفه مشاهده می‌شود. تراکم فضاهای هوایی به صورت دوطرفه نیز ممکن است وجود داشته باشد. ممکن است ضایعات در ناحیه تحت جنبی بیشتر باشند.

یافته‌های بافت‌شناسی تشخیص AIP نیازمند وجود سندرم بالینی ARDS با علت نامعلوم و تأیید پاتولوژیک تخریب آلوئولی منتشر سازمان‌یافته است. بنابراین، بیوپسی ریه جهت تأیید تشخیص لازم است.

درمان بیشتر بیماران هیپوکسی متوسط تا شدید داشته و دچار نارسایی تنفسی می‌شوند. تهویه مکانیکی غالباً لازم است. میزان مرگ‌ومیر غالباً بالا (بیش از ۶۰٪) می‌باشد، و اکثر بیماران در عرض ۶ ماه پس از مراجعه می‌میرند. موارد عود بیماری گزارش شده است. با این حال در افرادی که بهبود می‌یابند، کارکرد ریوی غالباً تا حد قابل ملاحظه‌ای بهتر می‌شود. درمان به طور عمده حمایتی است. مؤثر بودن گلوکوکورتیکوئیدها مشخص نمی‌باشد.

پنومونی سازمان‌یافته کریپتوزنیک^۲ (COP)

علائم بالینی COP یک سندرم بالینی - پاتولوژیک با علت نامعلوم است. شروع بیماری معمولاً در دهه پنجم و ششم عمر می‌باشد. تظاهر بیماری ممکن است به صورت یک بیماری شبه آنفلوآنزا و همراه با سرفه، تب، بی‌حالی، خستگی، و کاهش وزن باشد. کراکل‌های دمی در معاینه تعداد زیادی از بیماران سمع می‌شوند. کارکرد ریوی معمولاً دچار اشکال می‌باشد که شایع‌ترین حالت آن نقص تحدیدی و هیپوکسمی سرخرگی است. در پرتونگاری، تظاهرات مشخص بوده و کدورت‌های آلوئولی منتشر یا تکه تکه دوطرفه را در ضمن طبیعی بودن حجم ریوی نشان می‌دهد.

بیماری بافت همبند، ILD دارویی، یا پنومونیت ازدیاد حساسیتی مزمن رخ می‌دهد.

علائم بالینی بیماران مبتلا به NSIP ایدیوپاتیک دارای یک سری ویژگی‌های بالینی، سرولوژیک، رادیوگرافیک و پاتولوژیک هستند که به شدت مطرح‌کننده بیماری خودایمنی بوده و معیارهای بیماری بافت همبند تمایز نیافته را پر می‌کنند. NSIP ایدیوپاتیک یک فرآیند تحدیدی تحت حاد است که تظاهرات آن شبیه فیبروز ریوی ایدیوپاتیک است اما نسبت به فیبروز ریوی ایدیوپاتیک معمولاً در سنین پایین‌تری ایجاد می‌شود. این بیماری اغلب در زنانی دیده می‌شود که قبلاً هرگز سیگار نکشیده‌اند. این بیماری غالباً با یک ناخوشی تبادر همراه است. یافته‌های HRCT نشان‌دهنده کدورت‌های شیشه‌ای مات دوطرفه در زیر جنب می‌باشند (شکل ۳-۳۱۵)، و اغلب حجم لوب تحتانی کم می‌شود. نواحی پراکنده تراکم در راه‌های هوایی و طرح‌های رشته‌ای (رتیکولار) ممکن است وجود داشته باشند اما طرح لانه زنبوری معمول نیست.

یافته‌های بافت‌شناسی یافته هیستوپاتولوژیک کلیدی NSIP، یک دست بودن درگیری بینابینی در سرتاسر نمونه بیوپسی است، که عمدتاً به صورت سلولی یا فیبروزی است. ناهمگنی زمانی یا فضایی کمتر از UIP بوده و پدیده لانه زنبوری مشاهده نمی‌شود یا اندک است. نوع سلولی نادر است.

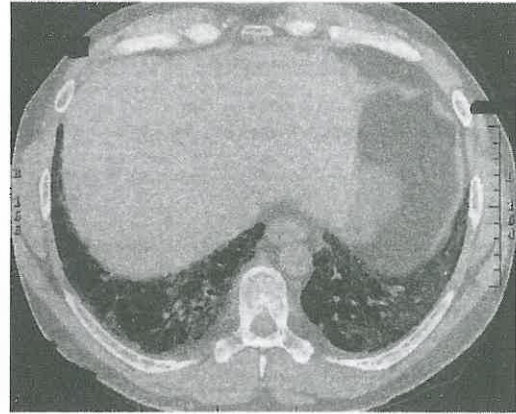
درمان بیشتر بیماران مبتلا به NSIP پیش‌آگهی خوبی دارند (میزان مرگ‌ومیر ۵ ساله کمتر از ۱۵٪)، و اکثر آنها پس از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها اغلب همراه با آزاتیوپرین یا میکوفنولات موفقیت‌آمیز بهبود می‌یابند.

پنومونی حاد بینابینی^۱ (AIP)، سندرم هـ امان (ریج)

علائم بالینی این بیماری یک ضایعه ریوی نادر و برق‌آسا است که با تخریب منتشر آلوئول‌ها در بیوپسی ریوی مشخص می‌گردد. سن بیشتر بیماران بالای ۴۰ سال است. تظاهر AIP مشابه سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) است (فصل ۳۲۲) و احتمالاً جزء زیرمجموعه ARDS با علت

1. acute interstitial pneumonia

2. cryptogenic organizing pneumonia



شکل ۳-۳۱۵ پنومونی بینابینی غیراختصاصی. تصویری که با CT اسکن با قدرت تفکیک بالا از قسمت‌های تحتانی ریه گرفته شده، کاهش حجم وسیع همراه با ناهنجاری شیشه مات، مشبک شدن و برونشکنازی کششی را نشان می‌دهد. بخشی از ریه که در مجاورت پرده جنب قرار دارد سالم است. در بافت‌شناسی ترکیبی از التهاب و فیبروز خفیف مشاهده می‌شود.

کدورت‌های ریوی عودکننده و مهاجر شایع‌اند. HRCT مناطقی از تراکم فضاهای هوایی، کدورت‌های شیشه‌ای مات، کدورت‌های ندولی کوچک و ضخیم‌شدگی و گشادی دیواره برونشها را نشان می‌دهد. این تغییرات بیشتر در محیط ریه و در قسمت‌های تحتانی مشاهده می‌شوند.

یافته‌های بافت‌شناسی بیوپسی ریه وجود بافت گرانولاسیون در داخل مجاری هوایی کوچک، مجاری آلئولی، و فضاهای هوایی، و التهاب مزمن در آلئول‌های اطراف را نشان می‌دهد. کانون‌های پنومونی سازمان‌یافته یک واکنش غیراختصاصی به آسیب ریوی هستند که در مجاورت سایر فرآیندهای پاتولوژیک یا به عنوان جزئی از سایر اختلالات اولیه ریوی (مثل کریپتوکوکوز، گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژییت (وگنر)، لنفوم، پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت، و پنومونی آئوزینوفیلیک) یافت می‌شوند. در نتیجه، پزشک باید هر بیماری را که این ضایعات هیستوپاتولوژیک را دارد، مجدداً به طور دقیق ارزیابی نموده و موارد محتمل فوق را رد کند.

درمان درمان با گلوکوکورتیکوئیدها موجب بهبود بالینی در دوسوم بیماران می‌شود. در تعداد کمی از بیماران سیر بیماری پیشرفت سریعی داشته و علیرغم درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، موجب مرگ بیمار می‌شود.

ILDهای مرتبط با کشیدن سیگار

پنومونی بینابینی پوسته‌ریز تظاهرات بالینی. DIP یک مقوله مشخص بالینی و پاتولوژیک نادر است که منحصراً در افراد سیگاری یافت می‌شود. شاه‌علامت بافت‌شناختی آن تجمع گسترده ماکروفاژها در فضاهای درون آلئولی و فیبروز بینابینی مختصر است. حداکثر میزان بروز آن در دهه چهارم و پنجم عمر می‌باشد. اکثر بیماران با تنگی نفس و سرفه مراجعه می‌کنند. آزمون‌های کارکرد ریوی یک الگوی تحدیدی همراه با کاهش DLCO و هیپوکسمی سرخرگی را نشان می‌دهند. عکس قفسه‌سینه و HRCT معمولاً کدورت‌های محو منتشر را نشان می‌دهند.

یافته‌های هیستولوژیک تجمع منتشر و یکنواخت ماکروفاژها در فضاهای آلئولی مشخصه DIP است. ماکروفاژها حاوی پیگمان‌های طلایی، قهوه‌ای، یا سیاه دود تنباکو است. ممکن است ضخیم‌شدگی مختصر دیواره‌های آلئولی با فیبروز و ارتشاح سلول التهابی وجود داشته باشد.

درمان شناخت بالینی DIP مهم است زیرا این فرآیند در صورت قطع مصرف سیگار، از پیش‌آگهی بهتری برخوردار است (میزان بقای ۱۰ ساله حدود ۷۰٪). هیچ داده روشنی وجود ندارد که نشان دهد گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک در DIP مؤثر هستند.

ILD همراه با برونشپولیت تنفسی (RB-ILD)

تظاهرات بالینی یکی از زیرمجموعه‌های DIP تلقی می‌شود و با تجمع ماکروفاژها در آلئول‌های اطراف برونشی مشخص می‌گردد. تظاهر بالینی مشابه DIP است. رال‌ها اغلب در معاینه ریه در سرتاسر دم شنیده می‌شوند و گاه تا بازم ادامه پیدا می‌کنند. فرایند بیماری در اسکن HRCT ریه به بهترین وجهی مشاهده می‌شود. این فرایند شامل ضخیم‌شدگی دیواره برونش‌ها، ندول‌های مرکز لبولی،

ضایعات ندولی حدود نامشخص داشته و به صورت مرکزبرونشیولی با رگه‌هایی از پارانشیم طبیعی ریه پخش شده‌اند. با پیشرفت بیماری، فیبروز گسترش یافته و بافت‌ریوی مجاور را دربر می‌گیرد به طوری که موجب بزرگ شدن فضاهای هوایی اطراف جوشگاهی^۲ و سپس تغییرات کیستی می‌شود.

درمان ترک‌سیگار درمان کلیدی است و موجب بهبود بالینی در یک‌سوم بیماران می‌شود. اکثر بیماران مبتلا به PLCH از یک بیماری مداوم یا پیشرونده رنج می‌برند. مرگ ناشی از نارسایی تنفسی در ۱۰٪ از بیماران اتفاق می‌افتد.

ILD می‌تبط با بیماری‌های بافت همبندی

هر بیمار مبتلا به ILD را باید از نظر یافته‌های بالینی مطرح‌کننده بیماری بافت همبندی (درد ماهیچه‌ای - اسکلتی، ضعف، خستگی، تب، درد یا تورم مفاصل، حساسیت به نور، پدیده رینود، پلوریت، خشکی چشم‌ها، خشکی دهان) بررسی نمود. رد نمودن CTDs (بیماری‌های بافت همبندی) ممکن است مشکل باشد زیرا تظاهرات ریوی این بیماری‌ها گاهی ماه‌ها یا سال‌ها قبل از تظاهرات سیستمیک آنها که معمول تر هستند، ایجاد می‌شود. شایعترین شکل درگیری ریوی یک الگوی بینابینی غیراختصاصی است. با این حال، تعیین ماهیت دقیق درگیری ریوی در اکثر موارد CTDs مشکل است که علت این امر بروز بالای درگیری ریوی است. علل درگیری ریوی عبارت‌اند از عوارضی از بیماری که موجب اختلال کارکرد مری می‌شوند (فرد را مستعد آسیب‌رسانی و عفونت‌های ثانویه می‌کنند)، ضعف ماهیچه‌های تنفسی (آتلتازی و عفونت‌های ثانویه)، عوارض درمان (عفونت‌های فرصت‌طلب)، و بدخیمی‌های همراه. در بیش‌تر موارد CTDها (به استثنای اسکروز پیشرونده سیستم) درمان اولیه پیشنهادی برای ILD شامل گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی است عموماً همراه با داروی سرکوب ایمنی (معمولاً سیکلوفسفامید خوراکی یا وریدی یا آزانوپرین خوراکی) یا میکوفنولات مافیتل.

کدورت شیشه مات، و آمفیژم همراه با احتباس هوا می‌باشد. یک طیف از حالات CT در سیگاری‌های بدون علامت و جمود دارد (و افراد بدون علامت سالخورده) که لزوماً نشان‌دهنده بیماری مربوط نیست.

یافته‌های بافت‌شناسی

یافته‌های بافت‌شناسی در RB-ILD شامل تجمع ماکروفاژ آلوئولی در برونشیول‌های تنفسی همراه با ارتشاح سلول‌های التهابی مختلف در دیواره‌های برونشیولی و آلوئولی اطراف و گاهی فیبروز سیتال آلوئولی اطراف برونش است. پارانشیم ریوی ممکن است وجود آمفیژم مرتبط با سیگار کشیدن را نشان دهد.

درمان به نظر می‌رسد RB-ILD در اکثر بیماران صرفاً با قطع سیگار برطرف می‌شود.

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس ریوی^۱

علائم بالینی PLCH یک بیماری نادر، وابسته به سیگار، و منتشر ریه است که عمدتاً مردان ۲۰ تا ۴۰ ساله را گرفتار می‌کند. تظاهر بالینی آن از یک وضعیت بدون علامت تا یک حالت سریعاً پیشرونده متغیر است. شایعترین تظاهرات بالینی آن به هنگام مراجعه عبارت‌اند از: سرفه، تنگی نفس، درد قفسه سینه، کاهش وزن، و تب. پنوموتوراکس در حدود ۲۵٪ از بیماران ایجاد می‌شود. هموپتیزی و دیابت بی‌مزه از تظاهرات نادر آن می‌باشند. خصوصیات رادیوگرافیک آن بسته به مرحله بیماری متغیر است. ترکیبی از ندول‌های مبهم یا ستاره‌ای (با قطر ۱۰-۲۰ mm)، کدورت‌های خطی (رتیکولار) یا ندولی، کیست‌های بدشکل در ناحیه فوقانی ریه‌ها، حفظ شدن حجم ریوی، و عدم تغییر زوایای دنده‌ای - دیافراگمی مشخص‌کننده PLCH می‌باشد. HRCT ترکیبی از ندول‌ها و کیست‌های با دیواره نازک را نشان می‌دهد و تشخیص PLCH را تقریباً مسجل می‌سازد. شایعترین اختلال کارکرد ریوی، کاهش واضح DLCO می‌باشد، اگرچه درجات متغیری از بیماری تحدیدی، محدودیت جریان هوا، و کاهش ظرفیت فعالیت ممکن است دیده شود.

یافته‌های بافت‌شناسی

یافته هیستوپاتولوژیک بارز در PLCH، وجود ضایعات اسکروزان ندولی حاوی سلول‌های لانگرهانس، همراه با ارتشاح‌های سلولی مختلط می‌باشد.

۱. نام‌های دیگر این بیماری شامل هیستوسیتوز X ریوی، گرانولوماتوز سلول لانگرهانس، گرانولوم آئینوفیلیک می‌باشند - م.

2. pericatricial airspace enlargement

اسکلروز سیستمیک پیشرونده^۱ (PSS)

• **تظاهرات بالینی (فصل ۳۸۲ را نیز ملاحظه کنید):** شواهد بالینی ILD در نزدیک به نیمی از بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک پیشرونده و شواهد پاتولوژیک در سه چهارم آنها وجود دارد. آزمونهای کارکرد ریوی یک الگوی تحدیدی و اختلال ظرفیت انتشار را غالباً قبل از ظهور هرگونه شواهد بالینی یا پرتونگاری درگیری ریه نشان می‌دهند. حالات HRCT بیماری ریه در PSS از حالت غالب شیشه مات تا الگوی رتیکولار متفاوت است و بیش تر الگویی مشابه NSIP ایدیوپاتیک دارد.

یافته های بافت شناسی NSIP الگوی هیستوپاتولوژیک غالب بیماران (حدود ۷۵٪) است؛ الگوی UIP نادر است (کمتر از ۱۰٪).

درمان درمان مشابه NSIP ایدیوپاتیک است. UIP در PSS نتیجه بهتری از IPF دارد. رژیم دارویی اولیه که به صورت گسترده استفاده می‌شود درمان با دوز کم گلوکوکورتیکوئید و داروی سرکوب ایمنی (معمولاً سیکلوفسفامید خوراکی یا به صورت پالس تزریقی) است. هیچ اطلاعات قانع کننده‌ای مبنی بر مؤثر بودن این رژیم وجود ندارد، و این نگرانی نیز وجود دارد که خطر کریز کلیوی متعاقب استفاده از کورتیکواستروئید افزایش یابد. بیماری عروقی ریه به تنهایی یا در ارتباط با فیبروز ریه، پلوریت یا پنومونیت عودکننده ناشی از آسپیراسیون به شدت به شیوه‌های درمانی اخیر مقاوم است. بیماری رگی ریه به تنهایی یا همراه با فیبروز ریوی، پلوریت، یا پنومونی مکرر ناشی از آسپیراسیون به طور چشمگیری نسبت به روشهای درمانی فعلی مقاوم است.

آرتریت روماتوئید (RA) • تظاهرات بالینی

(فصل ۳۸۰ را نیز ملاحظه کنید) ILD همراه با آرتریت روماتوئید در مردان شایعتر است. تظاهرات ریوی آرتریت روماتوئید شامل پلورزی با یا بدون افوزیون، ILD در حداکثر ۲۰٪ موارد، ندول‌های نکروبوتیک (ندول‌های روماتوئیدی داخل ریوی غیر پنوموکونیوزی)، با یا بدون کاویته، سندرم کاپلان (پنوموکونیوز روماتوئیدی)، هیپر تانسیون ریوی ثانویه به واسکولیت ریوی روماتوئیدی، پنومونی ارگانیزان، و انسداد

مجرای هوایی فوقانی به دلیل آرتریت کریکواریتنوئید می‌باشند.

یافته های بافت شناسی دو الگوی هیستوپاتولوژیک برای ILD وجود دارد که در بیماران ILD مرتبط با RA دیده می‌شود؛ الگوی NSIP و الگوی UIP.

درمان اطلاعات محدودی در حمایت از مدیریت بیماری ILD وجود دارد. درمان آغازین ILD در بیماری روماتوئید اگر لازم باشد به صورت تبییک با گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی باید برای ۱-۳ ماه انجام شود. تأثیر بالقوه درمان TNF- α با نگرانی‌هایی در مورد ایجاد یک بیماری سریع و گاهاً کشنده ریه در بیماران با ILD مرتبط به RA و تحت درمان با TNF- α مخدوش می‌شود.

لوپوس اریتماتوی سیستمیک • تظاهرات بالینی

(فصل ۳۷۸ را نیز ملاحظه کنید). درگیری ریوی یکی از عوارض شایع SLE می‌باشد. پلوریت با یا بدون افوزیون شایعترین تظاهر ریوی است. سایر تظاهرات ریوی شامل موارد زیر است: آتلکتازی، اختلال کارکرد دیافراگم همراه با کاهش حجم‌های ریوی، بیماری رگی ریوی، خونریزی ریوی، خیز ریوی اورمیک، پنومونی عفونی، و پنومونی ارگانیزان، پنومونیت حاد لوپوسی که با التهاب مویرگ‌های ریوی مشخص می‌شود و منجر به خونریزی آلوئولی می‌گردد، ناشایع است. ILD مزمن پیشرونده غیرشایع (> ۱۰٪) است. رد نمودن عفونت ریوی مهم است. اگرچه ممکن است درگیری جنبی - ریوی از نظر بالینی آشکار نباشد ولی آزمون‌های کارکرد ریوی، به ویژه DLCO در بسیاری از بیماران مبتلا به SLE اختلالاتی را نشان می‌دهد.

یافته های بافت شناسی الگوی پاتولوژیک بسیار معمول شامل NSIP، UIP، LIP و گاهی پنومونی ارگانیزه و آمیلوئیدوز است.

درمان هیچ کارآزمایی کنترل شده‌ای در درمان ILD در SLE وجود ندارد. درمان شامل استفاده از گلوکوکورتیکوئید، به تنهایی، یا معمولاً در ترکیب با یک داروی تنظیم‌کننده ایمنی

اضافی است.

ILD ناشی از دارو

یافته‌های بالینی بسیاری از دسته‌های دارویی قابلیت ایجاد ILD منتشر را دارند که شایع‌ترین شکل تظاهر آن تنگی نفس کوششی و سرفه بدون خلط است. برای شناخت بیماری ناشی از دارو، تاریخچه دقیق داروهای مصرف شده توسط بیمار، از جمله داروهای بدون نسخه، قطره‌های روغنی بینی، یا فرآورده‌های نفتی (روغن معدنی) لازم است. در بیشتر موارد، پاتوژنز بیماری معلوم نمی‌باشد، اگرچه ممکن است ترکیبی از اثرات سمی مستقیم دارو (یا متابولیت‌های آن) و وقایع التهابی و ایمنولوژیک غیرمستقیم مسئول آن باشد. شروع بیماری ممکن است ناگهانی و برقی‌آسا باشد، یا بی‌سروصدا بوده و هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد. داروی مربوطه ممکن است به مدت چند سال قبل از بروز واکنش مصرف شده باشد (مثل آمیودارون)، یا ممکن است بیماری ریوی هفته‌ها تا سال‌ها بعد از قطع مصرف دارو (مثل کارموستین) ایجاد شود. وسعت و شدت بیماری معمولاً وابسته به دوز می‌باشد.

یافته‌های بافت‌شناسی الگوهای آسیب ریه بسیار متفاوت است و بستگی به دارو دارد.

درمان درمان متشکل است از قطع هرگونه داروی مضر احتمالی و مراقبت حمایتی.

پنومونی ائوزینوفیلیک
به فصل ۳۱۰ مراجعه کنید.

پروتئینوز آئولوی ریوی

تظاهرات بالینی پروتئینوز آئولوی ریوی^۱ (PAP) گرچه به طور مطلق یک ILD نمی‌باشد ولی مشابه آن بوده و بنابراین همراه با آنها بررسی می‌گردد. نقص در کارکرد ماکروفاژ و به طور اختصاصی تر کاهش توانایی آن برای پردازش سورفکتانت، ممکن است در پاتوژنز PAP نقش داشته باشد. PAP یک بیماری اتوایمون و همراه با ترشح آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده از نوع ایمونوگلوبولین G علیه GM-CSF می‌باشد. این یافته‌ها بیانگر آن هستند که خنثی‌شدن فعالیت حیاتی GM-CSF توسط آنتی‌بادی

پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت (PM/DM) • تظاهرات بالینی (فصل ۳۸۸ را نیز ملاحظه کنید). ILD در حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت دیده می‌شود. در پرتونگاری کدورت‌های ندولی یا رشته‌ای منتشر با یا بدون جزء آئولوی و بیشتر در قاعده‌های ریه‌ها دیده می‌شوند. ILD در زیرگروهی از بیماران که دارای آنتی‌بادی ضد Jo-1 هستند بیشتر دیده می‌شود. این آنتی‌بادی بر علیه هیستیدیل tRNA سنتتاز ترشح می‌شود. ضعف ماهیچه‌های تنفسی ممکن است وجود داشته باشد که به ایجاد پنومونی آسپیراسیون کمک می‌کند. پیشرفت سریع بیماری که با تخریب آئولوی منتشر مشخص می‌شود، ممکن است موجب نارسایی تنفسی شود.

یافته‌های بافت‌شناسی به صورت NSIP است که بر UIP غلبه دارد یا به صورت پنومونی ارگانیزه و یا سایر الگوهای پنومونی بینابینی می‌باشد.

درمان درمان مناسب نامشخص است. درمان اولیه‌ای که به صورت گسترده استفاده می‌شود گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی است. بیماری فولمینانت ممکن است نیاز به دوز بالای متیل پردنیزولون (۱gr/d) برای ۳ تا ۵ روز داشته باشد.

سندرم شوگرن تظاهرات بالینی (فصل ۳۸۳ را نیز ملاحظه کنید). خشکی عمومی و کمبود ترشحات مجاری هوایی باعث مشکلات عمده خشونت صدا، سرفه، و برونشیت می‌شود.

یافته‌های بافت‌شناسی تشخیص دقیق درگیری ریوی در تعداد زیادی از موارد نیازمند انجام بیوپسی می‌باشد. NSIP فیبروتیک بسیار شایع است. پنومونیت بینابینی لنفوسیتی، لنفوم، پسودولنفوم، برونشیت، و برونشیت انسدادی همراه با این بیماری دیده می‌شوند.

درمان از گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان ILD همراه با سندرم شوگرن استفاده شده است که این اقدام با درجاتی از موفقیت بالینی همراه بوده است.

موجب اختلال کارکرد ماکروفاژهای آلوئولی می‌گردد که نتیجه آن کاهش پاکسازی سورفکتانت است. سه گروه مشخص PAP وجود دارد: اکتسابی (بیش از ۹۰٪ موارد)، مادرزادی، و ثانویه. PAP مادرزادی با الگوی اتوزومی مغلوب منتقل می‌شود و در موارد هموزیگوت برای جهش تغییر کادر^۱ (121ins2) در ژن SP-B رخ می‌دهد. این جهش باعث ناپایدار شدن SP-B-mRNA، کاهش سطوح پروتئینی، و اختلالات ثانویه در پردازش SP-C می‌شود. PAP ثانویه در بزرگسالان نادرتر است و در اثر عدم تحمل پروتئین lysinuric، سیلیکوز حاد و سایر سندرم‌های استنشاقی و بدخیمی‌ها (تقریباً فقط با منشأ سلول‌های خونساز)، و اختلالات خونسازی و نقایص ایمنی ایجاد می‌گردد.

سن معمول تظاهر بیماری ۳۰ تا ۵۰ سالگی است، و بیماری در مردان شایعتر است. تظاهر بالینی بیماری معمولاً بی‌سروصدا بوده و با تنگی نفس کوششی پیشرونده، خستگی، کاهش وزن، و تب پایین ظاهر می‌شود. سرفه بدون خلط شایع است، ولی گاهی یک خلط ژلاتینی "غلیظ" ممکن است وجود داشته باشد. پلی‌سایتمی، هیپرگاماگلوبولینمی، و افزایش مقادیر LDH شایع است. افزایش چشمگیر سطوح سرمی پروتئینهای A و D سورفکتانت ریه در PAP مشاهده شده است. در غیاب علل ثانویه شناخته شده برای بروز این بیماری، افزایش تیترا آنتی‌بادی ضد GM-CSF برای تشخیص PAP اکتسابی بسیار حساس است. سطح آنتی‌بادی ضد GM-CSF در مایع BAL، بیش از تیترا این ماده در سرم با شدت PAP در ارتباط است. در پرتونگاری، کدورت‌های آلوئولی قرینه دوطرفه که در قسمت مرکزی ناحیه میانی و تحتانی ریه قرار دارند نمای "بال خفاش" را ایجاد می‌کنند. HRCT کدورت شیشه‌ای مات و ضخیم‌شدگی ساختمان‌های بین‌لوبولی و تیغه‌های بین‌لوبی را نشان می‌دهد.

یافته‌های بافت‌شناسی این بیماری منتشر با تجمع یک ماده لیوپروتئینی پرپروتیک اسید شیف مثبت بی‌شکل در راههای هوایی انتهایی مشخص می‌شود. التهاب ریوی وجود نداشته یا اندک است، و ساختمان زمینه‌ای ریه حفظ می‌گردد.

درمان لاواژ کل ریه از طریق لوله داخل تراشه‌ای دو

مجراحی موجب راحتی بسیاری از بیمارانی که دچار تنگی نفس یا هیپوکسی پیشرونده هستند می‌شود و همچنین ممکن است فواید طولانی‌مدت نیز داشته باشد.

انفانتیولیو میوماتوز ریوی

تظاهرات بالینی LAM ریوی یک حالت نادر است که زنان یائسه‌نشده را گرفتار نموده و در زنان جوان مبتلا به "آمفیژم"، پنوموتوراکس مکرر، یا افوزیون جنبی شیلوس باید به آن مشکوک شد. این بیماری غالباً به اشتباه، آسم یا بیماری انسدادی مزمن ریوی تشخیص داده می‌شود. سفیدپوستان (نژاد هند و اروپایی) بسیار بیشتر از سایر نژادها دچار این بیماری می‌شوند. این بیماری در طی حاملگی تشدید یافته و پس از تخمدان‌برداری تخفیف می‌یابد. شکایات شایع در بدو مراجعه عبارت‌اند از تنگی نفس، سرفه و درد قفسه‌سینه. هموپتیژی ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. پنوموتوراکس خودبخودی در ۵۰٪ از بیماران دیده می‌شود؛ این حالت ممکن است دوطرفه باشد و انجام پلورودز را ایجاب کند. منزیوم و آنژیولیومیولیوم کلیوی (هامار توم) که یافته‌های بارز توبروس اسکلروز ژنتیکی هستند، در بیماران مبتلا به LAM نیز شایع‌اند. شیلوتوراکس، شیلوپریتون (آسیت شیلوس)، شیلوری، و شیلوپریکارد از عوارض دیگر بیماری هستند. آزمونهای کارکرد ریوی معمولاً یک الگوی انسدادی یا یک الگوی مخلوط انسدادی - تحدیدی را نشان می‌دهد، و تبادل گازی غالباً غیرطبیعی است. HRCT کیست‌هایی با دیواره نازک را نشان می‌دهد که توسط بافت ریوی طبیعی احاطه شده و هیچیک از نواحی ریوی از نظر تعداد کیست‌ها بر دیگر نواحی برتری ندارد. پیشرفت بیماری شایع بوده و میانگین بقای بیماران از زمان تشخیص ۸ تا ۱۰ سال است. مزیت هیچ درمانی برای LAM به اثبات نرسیده است. پروژسترون، آنالوگ‌های هورمون رهاکننده LH، و سیرولیموس مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تخمدان‌برداری، دیگر توصیه نمی‌شود؛ داروهای حاوی استروژن باید قطع شوند. پیوند ریه تنها امید برای درمان قطعی است، هر چند عود بیماری در ریه پیوندی نیز گزارش شده است.

یافته‌های بافت‌شناسی از نظر آسیب‌شناسی، LAM با تکثیر ماهیچه صاف بینابینی آتیپیک ریوی و تشکیل

نشان می‌دهد. حملات راجعه DAH ممکن است منجر به فیروز ریوی شود، که نتیجه آن ایجاد کدورت‌های بینابینی در عکس قفسه‌سینه است. افزایش تعداد گلبول‌های سفید و افت هماتوکریت شایع است. شواهد نقص کارکرد کلیوی ناشی از گلودمولونفریت نکرروزان قطعه‌ای کانونی که معمولاً همراه با تشکیل هلال است، نیز ممکن است وجود داشته باشد.

درجات متغیری از هیپوکسمی ممکن است ایجاد شود و غالباً شدت آنها در حدی است که نیازمند حمایت تهویه‌ای می‌باشند. DLCO ممکن است افزایش یابد که این پدیده حاصل افزایش هموگلوبین در داخل آلوئول‌ها است.

یافته‌های بافت‌شناسی آسیب سرخرگچه‌ها، ونول‌ها، و مویرگ‌های دیواره آلوئول‌ها (آلوئول‌ها یا بافت بینابینی) می‌تواند منجر به هموپتیزی شود که ثانویه به از هم گسیختگی غشای پایه آلوئولی - مویرگی می‌باشد. این حالت موجب ورود خون به فضاهای آلوئولی می‌شود که مشخصه DAH^۱ است. التهاب مویرگ‌های ریوی، که با ارتشاح نوتروفیلی در دیواره‌های آلوئولی مشخص می‌شود، ممکن است منجر به نکرروز این ساختمان‌ها، از بین رفتن تمامیت ساختمانی مویرگ‌ها، و ریزش سلول‌های قرمز خون به درون فضای آلوئولی شود. گاهی نکرروز فیبرینوئید بافت بینابینی و سلول‌های قرمز خون در فضای بینابینی دیده می‌شود. خونریزی ریوی خنثی (یعنی DAH بدون التهاب ساختمانی‌های آلوئولی) نیز ممکن است دیده شود. ارزیابی بافت ریوی یا کلیوی به وسیله تکنیک‌های ایمونوفلورسانس، نبود کمپلکس‌های ایمنی (کم‌ایمن^۲) را در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)، گلودمولونفریت کم‌ایمن همراه با پلی‌آنژیت میکروسکوپی، و التهاب مجزای مویرگ‌های ریوی نشان می‌دهد. در بیماری‌های بافت همبند و به ویژه SLE الگوی گرانولی، و در سندرم گودپاسچریک الگوی خطی مشخص رسوب مشاهده می‌شود. رسوب گرانولی کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgA در پورپورای هنج شون لاین وجود دارد.

درمان درمان اصلی DAH مربوط به واسکولیت

کیست مشخص می‌شود. سلول‌های ماهیچه‌ای صاف ظاهراً نابالغ با آنتی‌بادی منوکلونال HMB45 واکنش می‌دهند. این آنتی‌بادی یک گلیکوپروئین ۱۰۰ کیلودالتونی (gp100) را که به طور اولیه در سلول‌های ملانومای انسانی یافت می‌شود، تشخیص می‌دهد.

درمان پیشرفت بیماری با یک بقای متوسط ۱۰-۸ ساله در زمان تشخیص معمولاً وجود دارد. هیچ درمان مفید برای LAM ثابت نشده است. سیرولیموس [یک مهارکننده راپامایسین هدف در پستانداران (mTOR)] مشخص شده که یک داروی فعال برای LAM است. بعد از ۱۲ ماه، عملکرد ریوی (FEV₁, FVC) و ظرفیت عملکردی باقی‌مانده) را ثابت می‌دهد و با کاهش علایم و پیشرفت کیفیت زندگی مرتبط بوده است. عوارض جانبی (نظیر موکوزیت، اسهال، استفراغ، هیپرکلسترومی، بثورات شبه آکنه، ادم محیطی) در گروه سیرولیموس شایع بوده است، ولی عوارض جانبی جدی افزایش نیافته است. افراد بعد از قطع سیرولیموس تا ۱۲ ماه پیگیری می‌شوند، در دوره‌ای که عملکرد ریوی به میزان مشابهی در گروه پلاسبو در حال کاهش است. آنالوگ‌های پروژسترون و هورمون لو‌تینیزه‌کننده - هورمون آزادشونده، مورد استفاده قرار می‌گیرند. اووفورکتومی دیگر توصیه نمی‌شود، و داروهای حاوی استروژن باید قطع شوند. پیوند ریه تنها امید برای درمان بیمار علی‌رغم گزارشات حاکی از عود بیماری در ریه پیوند شده است.

سندرم‌های ILD همراه با خونریزی آلوئولی منتشر

تظاهرات بالینی شروع بالینی بیماری غالباً ناگهانی است و همراه با سرفه، تب، و تنگی نفس می‌باشد. دیسترس تنفسی شدید ممکن است در اولین مراجعه به طور واضح وجود داشته باشد که نیازمند حمایت تهویه‌ای است. اگرچه انتظار می‌رود که هموپتیزی در هنگام مراجعه وجود داشته باشد، ولی ممکن است در یک سوم موارد مشاهده نشود. در بیمارانی که هموپتیزی ندارند، کدورت‌های آلوئولی جدید، افت سطح هموگلوبین، و مایع خونی BAL تشخیص را مطرح می‌کنند. عکس قفسه‌سینه غیراختصاصی است و در بیشتر موارد کدورت‌های آلوئولی جدید و منتشر یا تکه‌تکه را

1. diffuse alveolar hemorrhage

2. Pauci immune

می‌گردد. در بیوپسی ریه الگوی فیبروتیک دیده می‌شود، ولی ماکروفاژهای آلوئولی ممکن است حاوی آنکلوzyon های شبه سروئیدی باشند.

ILD همراه با پاسخ گرانولوماتو در بافت

ریوی یا ساختمان‌های رگی

استنشاق غبارهای آلی، که پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت را ایجاد می‌کنند، یا غبارهای آلی نظیر سیلیس که موجب یک واکنش التهابی گرانولوماتو شده و منجر به ایجاد ILD می‌شوند، بیماری‌هایی ایجاد می‌کنند که علت آنها معلوم است (جدول ۱-۳۱۵) و در فصل‌های ۳۱۰ و ۳۱۱ مورد بحث قرار گرفته‌اند. در میان بیماری‌های گرانولوماتو با علت نامعلوم، سارکوئیدوز (فصل ۳۹۰) جلب نظر می‌کند که ILD یکی از ویژگی‌های مهم آن است.

واسکولیت‌های گرانولوماتو (فصل ۳۸۵ را نیز

ملاحظه کنید). واسکولیت‌های گرانولوماتو با آنژئیت ریوی (یعنی التهاب و نکروز رگ‌های خونی) و تشکیل گرانولوم (یعنی ارتشاح لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها، سلول‌های اپیتلیوئید، یا هیستوسیت‌ها، با یا بدون سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای، و گاهی نکروز بافت‌ها) مشخص می‌شوند. ریه‌ها تقریباً همیشه درگیر می‌باشند ولی امکان درگیری هر عضوی وجود دارد. گرانولوماتوز همراه با آنژئیت (وگنر) و آنژئیت آلرژیک و گرانولوماتوز (سندرم چرج - اشتراوس) عمدتاً ریه را درگیر می‌کنند ولی با واسکولیت سیستمیک نیز همراه می‌باشند. واسکولیت‌های گرانولوماتو عموماً محدود به ریه می‌باشند از جمله گرانولوماتوز سارکوئید نکروزان و آنژئیت لنفوسیتی خوش‌خیم و گرانولوماتوز، عفونت گرانولوماتو و آنژئیت ریوی ناشی از ماده آمبولیک محرک (مثل تالک) از علل شناخته‌شده مهم واسکولیت ریوی می‌باشند.

اختلالات ارتشاحی لنفوسیتی

این گروه از اختلالات شامل ارتشاح لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها در پارانشیم ریه است. این اختلالات یا خوش‌خیم هستند و یا رفتاری مشابه یک لنفوم با درجه بدخیمی پایین دارند. از جمله این اختلالات، لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک همراه با دیس پروتئینی می‌باشد، که

سیستمیک، CTD، سندرم گودپاسچر، و التهاب مجزای مویرگ‌های ریوی عبارت است از متیل‌پردنیزولون داخل سیاهرگی، به مقدار ۲g-۵/۰ در روز در دوزهای منقسم به مدت ۵ روز، و سپس کاهش تدریجی دوز مذکور و مصرف خوراکی دوز نگهدارنده. شروع سریع درمان، به ویژه در موارد نارسایی کلیوی، مهم است زیرا با شروع زودرس درمان بیشترین شانس حفظ کارکرد کلیوی وجود دارد. تصمیم‌گیری برای شروع سریع سایر درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی (سیکلوفسفامید یا آزاتیوپرین) براساس شدت بیماری صورت می‌گیرد.

سندرم گودپاسچر - علایم بالینی خونریزی ریوی و

گلوپرولفونفریت و ویژگی‌هایی هستند که در اکثر بیماران مبتلا به این بیماری وجود دارد. اتوانتی‌بادی‌هایی علیه غشای پایه گلوپرولفون‌ها و آلوئول‌های ریه وجود دارد. این سندرم می‌تواند به صورت DAH بدون گلوپرولفونفریت تظاهر یافته یا عود کند. در این صورت، آنتی‌بادی‌های ضدغشای پایه غالباً در گردش خون وجود ندارند، و تنها راه اثبات تشخیص نشان دادن ایمونوفلورسانس خطی در بافت ریه است.

بررسی بافت‌شناسی بررسی بافت‌شناسی ممکن است نشان‌دهنده خونریزی خنثی یا DAH همراه با التهاب مویرگ‌ها باشد.

درمان پلاسمافرز به عنوان درمان کمکی توصیه شده است.

بیماری‌های ارثی همراه با ILD

ممکن است کدورت‌های ریوی و علایم تنفسی معمول ILD در بستگان بیمار و چندین بیماری ارثی ایجاد شوند، این موارد مشتمل‌اند بر: فاکوماتوزها، توبروس اسکلروز و نوروفیبروماتوز (فصل ۱۱۸)، و بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزوم، بیماری نیم‌پیک و گوشه (فصل ۴۳۲). سندرم هرمانسکی - پودلاک یک اختلال اتوزومی مغلوب است که در آن کولیت گرانولوماتو و ILD ممکن است ایجاد شود. این سندرم با آلبنیسم چشمی - پوستی، استعداد خونریزی ثانویه به اختلال کارکرد پلاکت‌ها، و تجمع یک ماده کرومولیپیدی لیپوفوشینی در سلول‌های دستگاه رتیکولوآندوتلیال مشخص

بالینی اختصاصی، و توصیف‌کننده یک پاسخ غیرشایع و غیراختصاصی به انواعی از آسیب‌های وارده به مجاری هوایی است. شواهد موجود نشان می‌دهند که BG در اثر یک واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به آسپرژیلوس یا قارچ‌های دیگر در بیماران مبتلا به آسم ایجاد می‌شود. در حدود نیمی از بیماران توصیف شده دچار آسم - مزمن و خس‌خس شدید و آئوزینوفیلی در خون محیطی می‌باشند. در بیماران مبتلا به آسم، BG احتمالاً نمایانگر یک تظاهر یا تولوژیک آسپرژیلوز برونکوپولمونی آلرژیک، یا یک مایکوز آلرژیک دیگر است. در بیمارانی که آسم ندارند، BG با آرتریت روماتوئید و انواعی از عفونت‌ها از جمله سل، اکتینوکوکوز، هیستوپلاسموز، کوکسیدیئومایکوز، و نوکاردیوز همراه بوده است. عکس قفسه‌سینه ضایعات ندولی یا توده‌ای با شکل نامنظم با حاشیه نامشخص را نشان می‌دهد که معمولاً یکطرفه و منفرد بوده و بیشتر در لوب فوقانی دیده می‌شوند.

یافته‌های بافت‌شناسی گرانولوماتوز مرکز برونشی با التهاب گرانولوماتوز نکروزه در اطراف برونش و برونشیول مشخص می‌شود. تخریب دیواره مجاری هوایی و پارانشیم مجاور منجر به جایگزینی گرانولوماتوز مخاط و زیر مخاط با هیستوسیت‌های پرچین مانند اپتیلیوئید چند هسته‌ای می‌شود. گرانولوماتوز مرکز برونشی به طور معمول شراین ریوی را درگیر نمی‌کند.

درمان گلوکوکورتيكوئیدها درمان انتخابی بیماری می‌باشند و غالباً نتایج حاصل از آنها عالی است، گرچه عود بیماری به هنگام کاهش تدریجی یا قطع درمان ممکن است.

ملاحظات جهانی

داده‌های همه‌گیرشناختی محدودی درباره میزان شیوع و بروز ILD در جمعیت عمومی وجود دارند. به جز چند استثنا مثل سارکوئیدوز و برخی تماس‌های شغلی و محیطی، به نظر می‌رسد تفاوت چشمگیری در شیوع یا بروز ILD در جمعیت‌های گوناگون نباشد. در مورد سارکوئیدوز، تفاوت‌های مهمی از نظر محیطی، نژادی و ژنتیکی وجود دارد (فصل ۳۹۰).



یک اختلال لنفوپرولیفراتیو نادر است و با لنفادنوپاتی منتشر، تب، هپاتواسپلنومگالی و آنمی همولیتیک، و در بعضی از موارد با ILD مشخص می‌شود.

پنومونیت بینابینی لنفوسیتی این شکل نادر ILD در بالغین ایجاد می‌شود، که بعضی از آنان دچار بیماری‌های اتوایمونی یا دیس پروتئینی می‌باشند. این حالت در بیماران مبتلا به سندرم شوگرن و عفونت HIV گزارش شده است.

گرانولوماتوز لنفوماتوئید — ظاهرات بالینی گرانولوماتوز لنفوماتوئید ریه عموماً در مردان ۳۰ تا ۵۰ ساله دیده می‌شود ولی در هر سنی ممکن است رخ دهد. تأثیر نژاد و جغرافیای منطقه بر بروز بیماری هنوز شناخته نشده ولی میزان تشخیص بیماری در کشورهای غربی بیش تر گزارش شده است. هرچند در حقیقت، بیماری هر ارگانی را درگیر می‌کند، ولی معمولاً درگیری بیش تر در ریه ($< 90\%$)، پوست و سیستم اعصاب مرکزی دیده می‌شود. شایع ترین علائم و نشانه‌های موجود شامل سرفه، تب، بثورات / ندول‌ها، ضعف، افت وزن، ناهنجاری‌های عصبی، تنگی نفس، و درد قفسه سینه است.

یافته‌های بافت‌شناسی این بیماری چند سیستمی که علت آن نامعلوم می‌باشد، یک لنفوم (سلول T) بدخیم آنزیوسنتریک است که با ارتشاح لنفوئید چندشکلی، آنژییت، و گرانولوماتوز مشخص می‌شود.

درمان دوره بالینی گرانولوماتوز لنفوماتوئید از خاموشی بدون درمان تا مرگ ناشی از لنفوم بدخیم در عرض ۲ سال متغیر است. استراتژی درمان انتخابی باید براساس حضور علائم، تاریخچه‌ی استفاده از داروهای محرک، گسترش درگیری خارج ریوی و ارزیابی دقیق درجه هیستوپاتولوژی ضایعه بنا نهاده شود. رجوع به یک متخصص هماتولوژی آنکولوژی برای مشاوره توصیه می‌شود.

گرانولوماتوز مرکز برونشی^۱
تظاهرات بالینی گرانولوماتوز برونکوسنتریک (BG) بیشتر یک واژه هیستولوژیک توصیفی است تا یک مقوله

اختلالات پرده جنب

۳۱۶

Richard W. Light

اختلالات پرده جنب^۱

فضای جنب بین ریه و دیواره قفسه سینه واقع شده است و در حالت طبیعی دارای لایه بسیار نازکی از مایع است. این لایه نازک مایع به عنوان سیستم جفت‌کننده ریه با دیواره قفسه سینه عمل می‌کند. افزایش مایع جنبی به مواردی اطلاق می‌گردد که مقادیر زیاد مایع در فضای جنب وجود داشته باشد.

سبب‌شناسی مایع زمانی در جنب انباشته می‌شود که میزان تشکیل آن از میزان جذبش بیشتر باشد. مایع بطور طبیعی از مویرگ‌های جنب جداری وارد فضای جنبی می‌شود و توسط لنفاتیک‌های موجود در جنب جداری خارج می‌گردد. مایع همچنین می‌تواند از فضاهای بینابینی ریه و از راه جنب احشایی و یا از حفره صفاقی از طریق سوراخ‌های ریز دیافراگم وارد فضای جنب شود. ظرفیت جذب مایع لنفاتیک‌ها ۲۰ برابر بیشتر از مایعی است که در حالت طبیعی تولید می‌شود. از این رو زمانی مایع در جنب تجمع می‌یابد که مایع زیادی در جنب تولید شود (از جنب جداری، فضاهای بینابینی ریه و یا حفره صفاقی) یا میزان برداشت مایع توسط لنفاتیک‌ها کاهش یابد.

رویکرد تشخیصی در بیماران مشکوک به پلوران افیوژن باید تصویربرداری ریه برای تشخیص میزان آن انجام گیرد. سونوگرافی ریه جایگزین عکس لترال دکوپتیوس برای ارزیابی موارد مشکوک به افیوژن و راه‌هایی برای توراکوستنز شده است. هنگام برخورد با بیماری که دچار تجمع مایع در جنب شده، باید تلاش نمود که علت تجمع مایع در جنب مشخص گردد (شکل ۱-۳۱۶). قدم اول تعیین آن، این است که مایع تجمع یافته ترانسودا یا اگزودا است. تجمع مایع جنبی ترانسودایی زمانی رخ می‌دهد که عوامل سیستمیکی که بر تولید و جذب مایع جنبی مؤثرند، تغییر یابند. شایعترین علل تجمع مایع جنبی ترانسودایی در

ایالات متحده عبارت‌اند از: نارسایی بطن چپ و سیروز. تجمع مایع جنبی اگزودایی هنگامی اتفاق می‌افتد که عوامل موضعی مؤثر بر تشکیل و جذب مایع جنبی تغییر کرده باشند. شایع‌ترین علل تجمع مایع جنبی اگزودایی شامل پنومونی باکتریایی، بدخیمی، عفونت ویروسی و آمبولی ریوی هستند. دلیل اصلی افتراق مایع اگزودا از ترانسودا آن است که اقدامات تشخیصی بیشتر فقط زمانی لازم هستند که مایع تجمع یافته از نوع اگزودا باشد و این اقدامات به منظور مشخص کردن علت بیماری موضعی انجام می‌شوند.

افوزیون‌های جنبی ترانسودایی و اگزودایی با اندازه‌گیری لاکتات دهیدروژناز (LDH) و سطوح پروتئین موجود در مایع جنبی افتراق داده می‌شوند. در افوزیون‌های جنبی اگزودایی حداقل یکی از معیارهای زیر وجود دارد در حالی که در افوزیون‌های ترانسودایی هیچ‌یک از این سه خصوصیت وجود ندارند:

۱. نسبت پروتئین مایع جنب به پروتئین سرم < 0.5
۲. نسبت LDH مایع جنب به LDH سرم < 0.6
۳. LDH مایع جنبی بیش از دو سوم بالاترین حد طبیعی آن در سرم.

معیارهای فوق تقریباً ۲۵٪ از موارد ترانسودا را به اشتباه به عنوان اگزودا تشخیص می‌دهند. اگر یک یا چند معیار اگزودا وجود داشت و از نظر بالینی استنباط می‌شد که افوزیون ترانسودایی وجود دارد، باید اختلاف سطح پروتئین سرم و مایع جنبی را اندازه‌گیری کرد. اگر این اختلاف بیش از 31 g/L بود، می‌توان طبقه‌بندی اگزودا طبق معیارهای فوق را فراموش کرد، زیرا تقریباً تمامی این بیماران، افوزیون ترانسودایی دارند.

اگر فردی افوزیون جنبی اگزودایی داشته باشد، باید آزمون‌های زیر را در مورد مایع جنبی به انجام رساند: توصیف ظاهر مایع، سطح گلوکز، شمارش افتراقی سلولی، مطالعات میکروبیولوژیک و سیتولوژی.

افوزیون جنبی ناشی از نارسایی قلبی شایعترین

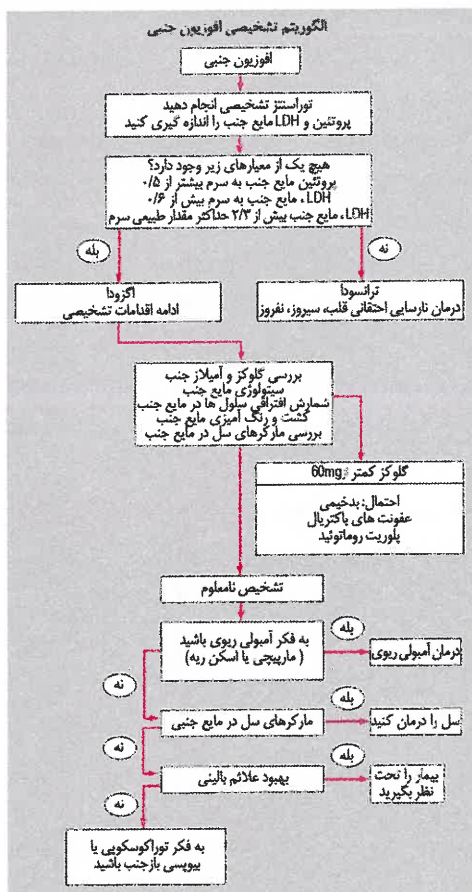
هیدروتوراکس کبدی افزون جنبی در نزدیک به ۵ درصد از بیماران مبتلا به سیروز و آسیب اتفاق می افتد. مکانیسم اصلی این وضعیت عبارت است از حرکت مستقیم مایع صفاقی از خلال سوراخ های ریز موجود در دیافراگم به داخل فضای جنبی. تجمع مایع بیشتر در طرف راست است و غالباً آنقدر زیاد است که باعث تنگی نفس شدید می شود.

افوزیون پاراپنومونیک افوزیون پاراپنومونیک همراه با پنومونی باکتریایی، آبسه ریوی یا برونشکتازی است و احتمالاً شایعترین افوزیون جنبی اگزودایی در ایالات متحده است. به تجمع مایع با ظاهر چرکی آمیسم گفته می‌شود.

بیماران مبتلا به پنومونی باکتریایی هوازی و افوزیون جنبی، با کسالت تدار حادی دیده می‌شوند که به صورت درد قفسه سینه، تولید خلط و لکوسیتوز است. بیماران مبتلا به عفونت‌های بی‌هوازی، با کسالت تحت حادی دیده می‌شوند که به صورت کاهش وزن، لکوسیتوز واضح، آنمی خفیف و سابقه بعضی از عوامل که آنها را مستعد آسیب‌رسانی می‌کند، می‌باشد.

هنگام برخورد با هر بیمار مبتلا به پنومونی با کتریایی، در طی ارزیابی مقدماتی باید احتمال آفوزیون پاراپنومونیک را در نظر داشت. وجود مایع جنبی آزاد را می‌توان با پر تنوگاری دکوبیتوس جانبی، CT اسکن قفسه سینه یا سونوگرافی نشان داد. اگر در این آزمایش‌ها، مایع آزاد، ریه را از دیواره قفسه سینه بیش از ۱۰ mm جدا نماید، انجام توراستنت تشخیصی لازم است. عواملی که نشان‌دهنده لزوم احتمالی اقدامی تهاجمی‌تر از توراستنت می‌باشند، شامل موارد زیر هستند (به ترتیب افزایش اهمیت):

۱. مایع جنبی حجره حجره^۱
۲. مایع جنبی با PH زیر ۷٫۲۰
۳. گلوکز مایع جنبی کمتر از ۳٫۳mmol/L (زیر ۶۰mg/dL)
۴. رنگ آمیزی گرم یا کشت مثبت مایع جنبی



شکل ۱-۳۱۶ رویکرد تشخیصی افوزیون‌های جنبی.

علت افوزیون جنبی، نارسایی بطن چپ است. تجمع مایع به دلیل آن روی می دهد که مقادیر زیاد مایع در فضاهای بینابینی ریه تا حدودی از راه جنب احشایی به فضای جنب راه می یابد. مقدار مایعی که به فضای جنب راه می یابد بیش از ظرفیت لنفاتیک های موجود در جنب جداری برای خارج سازی مایع است. در بیمار مبتلا به نارسایی قلبی، اگر تجمع مایع دوطرفه نبوده یا اندازه آن قابل مقایسه نباشد، اگر بیمار تب و یا درد پلور تیک قفسه سینه داشته باشد باید توراستنت تشخیصی انجام گردد تا معلوم شود که بیمار دارای تجمع مایع ترانسودایی است یا خیر. در غیراین صورت بهترین روش درمان نارسایی قلب است. اگر علیرغم درمان، تجمع مایع باقی بماند، یک توراستنت تشخیصی باید انجام شود. اگر پیتید ناترپور تیک پیش مغزی N- ترمینال

۵. وجود چرک فراوان در مایع جنبی

لوله‌ای با تزریق یک عامل اسکروزدهنده مانند ۵۰۰mg داکسی‌سیکلین.

مزوتلیوم مزوتلیوم‌های بدخیم، تومورهای اولیه‌ای هستند که از سلول‌های مزوتلیال پوشش حفره‌های جنبی منشأ می‌گیرند و بیشتر در اثر تماس با آزبست ایجاد می‌شوند. بیماران مبتلا به مزوتلیوم، با درد قفسه سینه و تنگی نفس مراجعه می‌کنند. پرتونگاری قفسه سینه، افزایش مایع جنبی، ضخیم شدن عمومی جنب و همی توراکس چپ‌رونده را آشکار می‌کند. توراکوسکوپی یا بیوپسی باز جنب معمولاً برای تأیید تشخیص لازم است.

افوزیون ثانویه به آمبولی ریوی تشخیصی که اغلب در میان تشخیص‌های افتراقی بیمار مبتلا به افوزیون جنبی با علت نامشخص مورد توجه قرار نمی‌گیرد، آمبولی ریوی است. تنگی نفس شایع‌ترین علامت است. مایع جنبی تقریباً همواره آگزودا می‌باشد. تشخیص براساس CT اسکن مارپیچی و یا آرتروگرافی ریوی مطرح می‌شود (فصل ۳۰۰ را ملاحظه نمایید). درمان بیمار مبتلا به افوزیون جنبی ناشی از آمبولی ریوی مشابه سایر بیماران مبتلا به آمبولی ریوی است. اگر اندازه افوزیون جنبی بعد از درمان ضدانعقادی افزایش یابد، احتمالاً آمبولی‌های مکرری روی داده و یا عارضه دیگری نظیر همو توراکس یا عفونت جنب وجود دارد.

التهاب سلی جنب^۲ (فصل ۲۰۲ را ملاحظه نمایید). در بسیاری از مناطق دنیا شایع‌ترین علت افوزیون جنبی آگزودایی، سل است ولی این مسئله در ایالات متحده نسبتاً ناشایع می‌باشد. افوزیون سلی جنب معمولاً با سل اولیه در ارتباط است و تصور می‌کنند افوزیون جنبی سلی عمدتاً یک واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به پروتئین سلی موجود در فضای جنبی باشد. بیماران مبتلا به التهاب سلی جنب با تب، کاهش وزن، تنگی نفس و یا درد پلور تیک قفسه سینه مراجعه می‌کنند. مایع جنبی، آگزودا است که عمدتاً حاوی لنفوسیت‌های کوچک است. تشخیص معمولاً با نشان دادن سطوح بالای نشانگرهای TB در مایع جنبی (آدنوزین

اگر پس از اولین تورااستنز درمانی، مایع جنبی مجدداً تجمع یابد، در صورتی که هریک از خصوصیات بالا وجود داشته باشد، باید تورااستنز را تکرار نمود. اگر تخلیه کامل مایع با تورااستنز درمانی مقدور نباشد، باید قرار دادن لوله قفسه‌سینه^۱ و تزریق یک ترومبولیتیک (فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی، ۱۰۰mg) و داکسی‌ریبونوکلئاز (۵mg) یا توراکوسکوپی و بریدن چسبندگی‌ها را مدنظر قرار داد. قشربرداری^۲ زمانی در نظر گرفته می‌شود که اقدامات بالا مؤثر واقع نشوند.

افوزیون ثانویه به بدخیمی افوزیون جنبی بدخیم که به علت بیماری متاستازدهنده به وجود می‌آید، دومین حالت شایع افوزیون آگزودایی است. سه توموری که حدود ۷۵٪ تمام بدخیمی‌های افوزیون مایع جنبی را باعث می‌شوند، عبارت‌اند از: کارسینوم ریه، کارسینوم پستان و لنفوم. بیشتر بیماران از تنگی نفس شاک می‌هستند که غالباً با اندازه افوزیون متناسب نیست. مایع جنبی یک آگزودا است و سطح گلوکز آن در صورتی که وزن تومور در فضای جنبی زیاد باشد، ممکن است کاهش یابد.

تشخیص معمولاً از راه سیتولوژی مایع جنبی صورت می‌گیرد. اگر آزمایش اولیه سیتولوژی منفی باشد، و شک قوی به بدخیمی داشته باشیم آنگاه توراکوسکوپی بهترین اقدام بعدی خواهد بود. در زمان توراکوسکوپی باید عملی مانند خراش (abrasion) جنب انجام شود تا امکان پلورودز فراهم شود. اگر توراکوسکوپی مقدور نباشد باید بیوپسی سوزنی از ندول‌ها یا مناطق ضخیم جنب تحت هدایت CT یا سونوگرافی صورت گیرد. درمان بیماران دچار افوزیون بدخیم جنبی عمدتاً به صورت علامتی است زیرا وجود افوزیون نشانه یک بیماری منتشر است و بیشتر بدخیمی‌های همراه با افوزیون جنبی با شیمی درمانی معالجه قطعی نمی‌شوند. تنها علامتی را که می‌توان به خودافوزیون نسبت داد، تنگی نفس است. در صورتی که تنگی نفس باعث اختلال زندگی روزمره بیمار شود و در صورتی که تنگی نفس با تورااستنز درمانی تخفیف یابد، باید یکی از روش‌های زیر را انجام داد: (۱) کارگذاری یک کاتتر مستقرشونده کوچک و (۲) توراکوستومی

1. chest tube

2. decortication

3. tuberculous pleuritis

طولانی مدت مایع از طریق لوله قفسه سینه قرار بگیرند زیرا این اقدام منجر به سوء تغذیه و اختلال ایمنی خواهد شد.

هموتوراکس زمانی که توراستنژ تشخیصی حاکی از وجود مایع خون آلود در جنب باشد، باید هماتوکریت مایع جنبی را مشخص نمود. اگر هماتوکریت بیشتر از ۵۰٪ خون محیطی باشد، بیمار مبتلا به هموتوراکس است. بیشتر هموتوراکس‌ها در نتیجه تروما به وجود می‌آیند و علل دیگر شامل پارگی یک رگ خونی و یا تومور هستند. اکثر بیماران مبتلا به هموتوراکس را باید با توراکوستومی لوله‌ای تحت درمان قرار داد. قراردادن لوله قفسه صدری امکان آن را فراهم می‌آورد که میزان خونریزی بطور مداوم اندازه‌گیری شود. اگر خونریزی ناشی از پارگی جنب باشد، احتمالاً کنار هم قرار دادن دو سطح جنبی خونریزی را متوقف می‌کند. اگر خونریزی جنبی از ۲۰۰ mL/h بیشتر شود، باید توراکوتومی یا توراکوستومی را مدنظر قرار داد.

علل متفرقه افوزیون جنبی افوزیون جنبی علل متعدد دیگری دارد (جدول ۱-۳۱۶ را ملاحظه نمایید). خصوصیات مهم برخی از این حالات در ادامه مطلب شرح داده می‌شوند: اگر سطح آمیلاز مایع جنبی افزایش یافته باشد، تشخیص پارگی مری یا بیماری پانکراس محتمل است. اگر بیمار تب دارد و سلول‌های پلی‌مورفونوکلر در مایع جنبی غالب هستند و هیچ اختلال پارانشیمی ریوی وجود ندارد، آبسه داخل شکمی را باید در نظر داشت.

تشخیص افوزیون جنبی ناشی از قرارگرفتن در معرض آزیست پس از رد احتمال تشخیص‌های دیگر داده می‌شود. تومورهای خوش خیم تخمدان می‌توانند موجب آسیت و افوزیون جنب شوند (سندرم میگ^۲). همینطور سندرم تحریک مفرط تخمدان‌ها نیز می‌تواند این حالت را ایجاد کند. داروهای متعددی می‌توانند باعث افوزیون جنبی شوند و در این حالت معمولاً مایع، ائوزینوفیلی است. ایجاد افوزیون جنبی به دنبال عمل پیوند سرخرگهای کرونری شایع است. افوزیون‌هایی که در چند هفته اول ایجاد می‌شوند بطور معمول در سمت چپ و خونی هستند، حاوی تعداد زیادی ائوزینوفیل بوده، و به یک یا دو توراستنژ درمانی پاسخ

دآمیناز بالای ۴۰ IU/L، اینترفرون گاما بالای ۱۴۰ Pg/mL صورت می‌گیرد. راه دیگر اثبات تشخیص عبارت است از کشت مایع جنبی، بیوپسی سوزنی از جنب یا توراکوستومی. درمان توصیه شده سل جنبی و ریوی یکسان است (فصل ۲۰۲).

افوزیون ثانویه به عفونت ویروسی عفونت‌های ویروسی به احتمال زیاد مسئول درصد قابل توجهی از افوزیون‌های تشخیص داده نشده اگزودایی می‌باشند. در بسیاری از گزارش‌ها، تشخیص حدود ۲۰٪ از افوزیون‌های اگزودایی مشخص نمی‌شود و این افوزیون‌ها بدون آنکه اثری در بلندمدت بر جای بگذارند، به‌طور خودبه‌خود برطرف می‌شوند. نکته مهمی که از این دسته افوزیون‌ها استنباط می‌شود آن است که هنگام برخورد با افوزیون‌های تشخیص داده نشده، خصوصاً اگر وضعیت بالینی بیمار رو به بهبود باشد، نباید اقدام بسیار تهاجمی برای مسجّل کردن تشخیص انجام شود.

شیلو توراکس شیلو توراکس زمانی روی می‌دهد که مجرای توراسیک قطع شده باشد و مایع لنفی^۱ در فضای جنبی تجمع یابد. شایعترین علت شیلو توراکس، تروما است (عمدتاً به دنبال جراحی قفسه سینه)، ولی ممکن است به علت تومورهای مدیاستن نیز به وجود آید. بیماران مبتلا به شیلو توراکس تنگی نفس دارند و در پرتونگاری قفسه سینه آنها افوزیون جنبی زیادی مشاهده می‌شود. در توراستنژ، مایعی شیری رنگ به دست می‌آید و نتایج بررسی‌های بیوشیمیایی حاکی از وجود مقدار قابل توجه تری‌گلیسیرید هستند که معمولاً بیش از ۱۲ mmol/L (۱۱۰ mg/dL) است. در بیماران مبتلا به شیلو توراکس که هیچ ترومای واضحی نداشته‌اند، تهیه لنفانژیوگرام و انجام CT اسکن مدیاستن جهت ارزیابی گره‌های لنفاوی مدیاستن لازم است. درمان انتخابی اکثر شیلو توراکس‌ها، گذاشتن لوله سینه‌ای به اضافه تجویز اکتروتید است. اگر این روش‌ها شکست بخورند، از شنت جنبی - صفاقی می‌توان استفاده کرد، مگر آنکه بیمار آسیت شیلوس (لنفی) داشته باشد. بستن مجرای توراسیک، یکی از گزینه‌های درمانی جایگزین است. بیماران مبتلا به شیلو توراکس نباید تحت عمل توراکوستومی لوله‌ای و تخلیه

1. chyلة

2. Meig's syndrome

تشخیص افتراقی افوزیون‌های جنبی

جدول ۱-۳۱۶

افوزیون‌های جنبی ترانسودایی

- | | |
|------------------------|------------------------------|
| ۱. نارسایی احتقانی قلب | ۴. دیالیز صفاقی |
| ۲. سیروز | ۵. انسداد سپاهرگ اجوف فوقانی |
| ۳. سندرم نفروتیک | ۶. میکردم |
| | ۷. اورینوئوراکس |

افوزیون‌های جنبی اگزودایی

- | | |
|---|--|
| ۱. بیماری‌های نئوپلاستیک | ۶. سندرم پس از جراحی بای بس سرخرگ کرونری |
| a. بیماری مناستاتیک | ۷. قرارگیری در معرض آژست |
| b. مزونلیوما | ۸. سارکومیدوز |
| ۲. بیماری‌های عفونی | ۹. اورمی |
| a. عفونت‌های باکتریایی | ۱۰. سندرم میگ (Meig's syndrome) |
| b. توپرکلوز | ۱۱. سندرم ناخن زرد |
| c. عفونت‌های قارچی | ۱۲. بیماری جنبی ناشی از دارو |
| d. عفونت‌های ویروسی | a. نیتروفورانئوئین |
| e. عفونت‌های انگلی | b. دانترولن |
| ۳. آمبولی ریوی | c. متی‌سرزید |
| ۴. بیماری روده‌ای - معده‌ای | d. بروموکریپتین |
| a. سوراخ شدگی مری | e. پروکاربازین |
| b. بیماری پانکراسی | f. آمیودارون |
| c. آبسه‌های داخل شکمی | g. داساتینیب |
| d. فئو دیافراگمی | ۱۳. ریه به دام افتاده (trapped lung) |
| e. بعد از جراحی شکمی | ۱۴. پرتودرمانی |
| f. اسکروترابی واریس با آندوسکوپ | ۱۵. سندرم پس از آسیب قلبی |
| g. بعد از پیوند کبد | ۱۶. هموتوراکس |
| ۵. بیماری‌های کلاژن واسکولار | ۱۷. جراحات‌های ناشی از اقدامات طبی |
| a. پلوریت روماتوئید | ۱۸. سندرم تحریک زیاد تخمدان |
| b. لوپوس اریتما تومنتشر | (ovarian hyperstimulation syndrome) |
| c. لوپوس ناشی از دارو | ۱۹. بیماری بریکاردی |
| d. لنفادنوبانی ایمونوبلاستی | ۲۰. شیلوتوراکس |
| e. سندرم شوگرن | |
| f. گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) | |
| g. سندرم چرچ - استراوس | |

پنوموتوراکس

پنوموتوراکس عبارت است از وجود گاز در فضای جنب. پنوموتوراکس خودبخودی به مواردی اطلاق می‌شود که پنوموتوراکس بدون سابقه ترومای قفسه سینه به وجود می‌آید. پنوموتوراکس خودبخودی اولیه در افرادی رخ می‌دهد که بیماری زمینه‌ای ریوی ندارند در حالی که

می‌دهند. افوزیون‌هایی که پس از چند هفته ایجاد می‌شوند به طور معمول در سمت چپ و زرد شفاف هستند، بیشتر حاوی لنفوسیت‌های کوچک هستند و تمایل به عود دارند. سایر دستکاری‌های طبی که باعث ایجاد افوزیون‌های جنبی می‌شوند عبارت‌اند از: جراحی شکمی، پرتودرمانی، پیوند کبد، ریه و قلب و یا قراردادن کاتتر در سپاهرگ مرکزی.

می‌توانند از تروماهای سینه‌ای نافذ و غیرنافذ به‌وجود آیند. پنوموتوراکس‌های ترومایی را باید با توراکوستومی لوله‌ای درمان نمود مگر آنکه بسیار کوچک باشند. اگر هم‌پنوموتوراکس وجود داشته باشد، باید یک لوله سینه‌ای در بخش بالایی همی‌توراکس برای تخلیه هوا و یک لوله دیگر در بخش پایینی همی‌توراکس برای تخلیه خون تعبیه گردد. پنوموتوراکس یا تروژنیک نوعی پنوموتوراکس ترومایی است که شیوع آن رو به افزایش است. علل عمده آن عبارت‌اند از: آسیب‌رسانی سوزنی از راه قفسه سینه، توراستنز و جایگذاری کاتترهای مرکزی داخل سیاهرگی. اکثر بیماران را می‌توان با تجویز اکسیژن یا اسپیراسیون درمان کرد، اما اگر این روش‌ها موفق نباشند، بایستی توراکوستومی لوله‌ای انجام داد.

پنوموتوراکس فشاری این حالت معمولاً در حین تهویه مکانیکی یا اقداماتی که به منظور احیای بیمار انجام می‌شوند روی می‌دهد. فشار مثبت جنب، حیات بیمار را تهدید می‌کند زیرا تهویه به شدت مختل شده است و همچنین فشار مثبت به مدیاستن انتقال می‌یابد که می‌تواند منجر به کاهش بازگشت خون سیاهرگی به سمت قلب و کاهش برون‌ده قلبی شود.

مشکل بودن تهویه در طی عملیات احیا یا بالابودن اوج فشارهای دمی در طی تهویه مکانیکی قویاً این تشخیص را مطرح می‌سازند. این حالت با یافتن یک همی‌توراکس بزرگ بدون صداهای تنفسی، هیپررزونانس در دق و جابجایی مدیاستن به سمت مخالف تشخیص داده می‌شود. پنوموتوراکس فشاری را باید به عنوان یک فوریت پزشکی درمان نمود. اگر فشار موجود در فضای جنبی تخفیف نیابد، ممکن است بیمار به‌دلیل برون‌ده ناکافی قلب و یا هیپوکسمی قابل ملاحظه به کام مرگ فرو برود. باید سوزنی با قطر زیاد را از طریق فضای بین دنده‌ای قدامی دوم به داخل فضای جنبی وارد نمود. اگر مقادیر زیادی گاز پس از وارد نمودن سوزن از آن خارج شوند، تشخیص اثبات می‌شود. سوزن را باید تا زمان کار گذاشتن لوله توراکوستومی، در محل خود باقی گذاشت.

پنوموتوراکس ثانویه در افرادی روی می‌دهد که دچار بیماری زمینه‌ای ریه هستند. پنوموتوراکس ترومایی از صدمات نافذ یا غیرنافذ قفسه سینه حاصل می‌شود. پنوموتوراکس فشاری^۱ نوعی پنوموتوراکس است که در آن فشار فضای جنبی در تمام چرخه تنفسی مثبت است.

پنوموتوراکس خودبخودی اولیه پنوموتوراکس‌های خودبخودی اولیه به علت پارگی حباب‌های قله جنب به‌وجود می‌آیند. این حباب‌ها، فضاهای کیستی کوچکی هستند که درون یا بلافاصله زیر جنب احشایی قراردارند. پنوموتوراکس‌های خودبخودی اولیه تنها در افرادی ایجاد می‌شوند که سیگار می‌کشند. این مسئله نشان می‌دهد که بیماران در واقع دچار بیماری ریوی تحت بالینی هستند. حدود نیمی از افرادی که یک بار دچار پنوموتوراکس خودبخودی اولیه شده‌اند، بازگشت بیماری را تجربه خواهند نمود. درمان توصیه شده مقدماتی برای پنوموتوراکس خودبخودی اولیه، اسپیراسیون ساده است. در صورتی که ریه‌ها به‌دنبال اسپیراسیون منبسط نشوند و یا در صورتی که بیمار دچار عود پنوموتوراکس شود لازم است توراکوسکوپی همراه با منگنه نمودن تاول‌ها و ساییدن جنب^۲ انجام شود. توراکوسکوپی یا توراکوتومی با ساییدن جنب می‌تواند جلوی عود را در تقریباً ۱۰۰٪ موارد به‌طور موفقیت‌آمیزی بگیرد.

پنوموتوراکس ثانویه اکثر پنوموتوراکس‌های ثانویه ناشی از بیماری انسدادی مزمن ریه هستند ولی بروز پنوموتوراکس را تقریباً با هر نوع بیماری ریوی گزارش کرده‌اند. پنوموتوراکس در بیماران مبتلا به بیماری ریوی به علت فقدان ذخیره ریوی در این افراد بیشتر از افراد عادی تهدیدکننده حیات است. تقریباً تمام بیماران مبتلا به پنوموتوراکس ثانویه را باید با توراکوستومی لوله‌ای درمان کرد. اکثر بیماران باید با توراکوسکوپی یا توراکوتومی همراه با ترکاندن حباب‌ها و ساییدن پرده جنب درمان شوند. اگر بیمار کاندید مناسبی برای عمل جراحی نبوده یا حاضر به جراحی نباشد، می‌توان پلورودز انجام داد. برای پلورودز، یک ماده اسکروزان نظیر داکسی‌سیکلین را درون فضای جنب تزریق می‌کنند.

پنوموتوراکس ترومایی پنوموتوراکس‌های ترومایی

1. tension P.

2. pleural abrasion

۳۱۷

اختلالات مדיاستن

Richard W. Light

مدياستن فضای بین کیسه‌های جنبی است. این فضا به سه بخش تقسیم شده است (جدول ۱-۳۱۷). مدياستن قدامی از جلو به جناغ و از پشت به پریکارد و رگ‌های براکیوسفالیک محدود می‌باشد. مدياستن قدامی حاوی غده تیموس، گره‌های لنفی مدياستن قدامی و سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌های پستانی داخلی می‌باشد. مدياستن میانی بین مدياستن قدامی و خلفی واقع شده است و حاوی قلب، آئورت صعودی و عرضی، سیاهرگ‌های اجوف، سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌های براکیوسفالیک، اعصاب فرنیک، نای، برونش‌های اصلی و گره‌های لنفی مجاور آن و شریان‌ها و وریدهای ریوی می‌باشد. مدياستن خلفی از جلو به پریکارد و نای و از پشت به ستون مهره‌ها محدود است و شامل آئورت سینه‌ای نزولی، مری، مجرای توراسیک، سیاهرگ‌های آزیگوس و همی آزیگوس و گروه خلفی گره‌های لنفاوی مدياستن است.

توده‌های مدياستن

قدم اول در ارزیابی توده‌های مدياستن مشخص کردن آن است که در کدام یک از سه بخش مدياستن واقع شده‌اند، زیرا هر کدام، ضایعات مشخص متفاوتی دارند (جدول ۱-۳۱۷). شایع‌ترین ضایعات مدياستن قدامی عبارت‌اند از: تیموم‌ها، لنفوم‌ها، نئوپلاسم‌های ترانژومایی و توده‌های تیروئیدی. شایع‌ترین توده‌های مدياستن میانی عبارت‌اند از: توده‌های رگی، بزرگی گره‌های لنفاوی به دلیل متاستاز یا بیماری گرانولومایی و کیست‌های جنبی - پریکاردی و برونکوزنیک. در مدياستن خلفی تومورهای نوروزنیک، مننگوسل، مننگومیلوسل‌ها، کیست‌های روده‌ای - معدی و دیور تیکول‌های مری بیشتر یافت می‌شوند.

CT اسکن با ارزش‌ترین تکنیک تصویربرداری برای ارزیابی توده‌های مدياستن می‌باشد و تنها تکنیک تصویربرداری است که در بیشتر موارد باید انجام شود. مطالعات باریم دستگاه روده‌ای - معدی در بسیاری از بیماران مبتلا به ضایعات مدياستن خلفی توصیه می‌شوند، زیرا

فتق‌ها، دیور تیکول و آشالازی را می‌توان در این روش به راحتی تشخیص داد. اسکن با ید ۱۳۱ می‌تواند به‌طور مؤثری تشخیص گواتر داخل قفسه سینه‌ای را تأیید کند.

در بسیاری از بیماران مبتلا به توده‌های مدياستن قدامی یا میانی می‌توان با مدياستینوسکوپی یا مدياستینوتومی قدامی به تشخیص قطعی رسید. در بیشتر موارد، تشخیص را می‌توان بدون توراکوتومی و به روش آسپیراسیون با سوزن ظریف از راه پوست یا بیوپسی اندوسکوپیک ترانس‌ازوفازیا یا اندوبرونکیال تحت هدایت سونوگرافی تأیید نمود. راه‌های دیگر برای اثبات تشخیص، توراکوسکوپی به کمک ویدئو، مدياستینوسکوپی، یا مدياستینوتومی می‌باشند. در بسیاری از موارد می‌توان تشخیص و برداشت توده را با روش توراکوسکوپی به کمک ویدئو انجام داد.

مدياستینیت حاد

بیشتر موارد مدياستینیت حاد یا ناشی از پارگی مری هستند و یا بعد از برش جناغ میانی برای جراحی قلبی رخ می‌دهند. بیمارانی که دچار پارگی مری شده‌اند به شدت ناخوش هستند و به علت عفونت مدياستن، دردسینه و تنگی نفس دارند. پارگی مری ممکن است خودبخود روی داده باشد و یا عارضه ازوفاجوسکوپی و یا قراردادن لوله بلک مور^۱ باشد. درمان مناسب شامل باز کردن مدياستن و ترمیم اولیه پارگی مری و تخلیه مایع فضای جنبی و مدياستن می‌باشد.

میزان بروز مدياستینیت به دنبال استروتمی میانی بین ۰/۴-۰/۵٪ است. بیماران غالباً با خروج ترشح از محل آسیب مراجعه می‌کنند. تابلوهای دیگر عبارت‌اند از: سپسیس و پهن شدن مدياستن. تشخیص معمولاً با آسپیراسیون سوزنی مدياستن تأیید می‌شود. درمان شامل تخلیه فوری مایع، دبریدمان و تجویز آنتی‌بیوتیک تزریقی است ولی هنوز هم میزان مرگومیر بیش از ۲۰٪ است.

مدياستینیت مزمن

طیف مدياستینیت مزمن از التهاب گرانولوماتوی گره‌های لنفی در مدياستن تا التهاب فیبروزدهنده مدياستن متغیر است. اکثر موارد ناشی از سل یا هیستوپلاسموز می‌باشند ولی

جدول ۱-۳۱۷		سه بخش مدياستن	
بخش (کمپارتمان) قدامی	بخش میانی	بخش خلفی	
مرزهای آناتومیک	مدیاستن قدامی در قدام، مدیاستن خلفی در خلف	بریکارد و نای در قدام؛ ستون مهره در خلف	
محتویات	بریکارد، قلب، آئورت صعودی و قوس عرضی آئورت، ورید اجوف فوقانی و تحتانی، شریان‌ها و وریدهای براکیوسفالیک، اعصاب فرنیک، نای و برونش‌های اصلی و غدد لنفاوی مجاور آن‌ها، شریان‌ها و وریدهای ریوی	آئورت سینه‌ای نزولی، مری، مجرای سینه‌ای، وریدهای آزیگوس و همی‌آزیگوس، زنجیره‌های سمپاتیک، و گروه پشتی غدد لنفاوی مدياستن	
ناهنجاری‌های معمول	تیموما، لنفوما، نئوپلاسم‌های تراتوبمایی توده‌های تیروئید، توده‌های پاراتیروئید، تومورهای مزانشیمال، هیپرپلازی عظیم غدد لنفاوی، هرنی از سوراخ مورگانی	بزرگ شدن متاستاتیک غدد لنفاوی، بزرگ شدن گرانولوماتوز غدد لنفاوی، کیست‌های پلوروپیکاردی، کیست‌های برونکونیک، توده‌هایی با منشأ عروقی	تومورهای نوروژنیک، منگوسل، منگومیوسل، کیست‌های معدی روده‌ای، دیورتیکول مری، هرنی سوراخ بوخدالک، هماتوبوئر (خون‌سازی) خارج مژولاری

گاهی سارکوئیدوز، سیلیکوز و سایر بیماری‌های قارچی نیز می‌توانند علت مدياستینیت مزمن باشند. بیماران مبتلا به مدياستینیت گرانولومایی معمولاً بدون علامت هستند و افرادی که مدياستینیت فیبروزدهنده دارند معمولاً نشانه‌های تحت فشاربودن بعضی از ساختمان‌های مدياستن مثل سیاهرگ اجوف فوقانی یا مجاری هوایی بزرگ، فلج اعصاب فرنیک یا راجعه حنجره‌ای و یا انسداد سرخرگ ریوی یا سیاهرگ‌های پروگزیمال ریوی را دارند. به غیر از درمان ضدسل برای التهاب سلی مدياستن هیچ درمان جراحی یا طبی برای فیبروز مدياستن مؤثر نبوده است.

پنومومدياستن

در این حالت در فضای بینابینی مدياستن گازوجود دارد. سه علت عمده آن عبارت‌اند از: (۱) پارگی آلوئولی باره یافتن هوا به داخل مدياستن؛ (۲) سوراخ شدن یا پارگی مری، نای و یا برونش‌های اصلی؛ و (۳) راه یافتن هوا از گردن و یا شکم به داخل مدياستن. به‌طور تیپیک درد شدید قفسه سینه در

اختلالات تهویه ۳۱۸

John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway

تعریف و فیزیولوژی

در یک فرد سالم، سطح دی اکسید کربن خون شریانی (PaCO_2) در سطح دریا، بین ۳۷ تا ۴۳ میلی متر جیوه است. همه اختلالات تهویه ای، منجر به غیرطبیعی شدن میزان PaCO_2 می گردند. در این فصل به مرور اختلالات تهویه ای مزمنی خواهیم پرداخت که خود را به شکل PaCO_2 غیرطبیعی نشان می دهند.

تولید مداوم CO_2 طی متابولیسم سلولی، حذف مؤثر آن توسط دستگاه تنفسی را ضروری می سازد. رابطه بین تولید CO_2 و PaCO_2 طبق معادله زیر تعریف می شود: $\text{PaCO}_2 = \frac{\dot{V}\text{A}(\dot{V}\text{CO}_2/k)}{\dot{V}\text{A}}$. در معادله بالا، $\dot{V}\text{CO}_2$ معرف تولید دی اکسید کربن، k ثابت معادله و $\dot{V}\text{A}$ نشانگر تهویه آلوئولی گاز تازه است (فصل ۳۰۶). $\dot{V}\text{A}$ را می توان به صورت تهویه دقیقه ای و طبق معادله $x(1 - \text{Vd}/\text{Vt})$ محاسبه کرد؛ در این معادله، Vd/Vt معرف فضای مرده و نشانگر بخشی از حجم جاری تنفس است که در انتهای دم، در مجاری هوایی باقی مانده و از این رو، در تهویه آلوئولی نقشی ندارد. به این ترتیب، همه اختلالات مربوط به PaCO_2 الزاماً ناشی از تغییر تولید CO_2 ، تهویه دقیقه ای یا بخش فضای مرده هستند.

بیماری هایی که $\dot{V}\text{CO}_2$ را تغییر می دهند، اغلب حاد هستند (مانند سپسیس، سوختگی یا تب)، و نقش این اختلالات در ناهنجاری های تهویه ای و/یا نارسایی تنفسی در جای دیگری بررسی می گردد. بیماری های تهویه ای مزمن اغلب ناشی از سطح نامتناسب تهویه دقیقه ای یا افزایش بخش فضای مرده هستند. شناخت این اختلالات مستلزم آگاهی از چرخه تنفسی طبیعی است.

چرخه خودبخودی دم و بازدم به طور خودکار در ساقه مغز شکل می گیرد؛ به ویژه دو گروه از نورون های مستقر در بصل النخاع مهم هستند: گروه تنفسی پشتی^۱ (DRG) و ستون تنفسی شکمی^۲ (VRC). این نورون ها دارای

ارتباطات گسترده ای هستند، از جمله پروجکشن های نزولی به بخش مخالف طناب نخاعی (که در این محل، دارای کارکردهای گسترده ای هستند). فعالیت این گروه ها در عصب فرنیک/دیافراگم شروع شده، استپاله هایی را به گروه های عضلات مجاری هوایی فوقانی و نورون های تنفسی نخاعی فرستاده و به عضلات بین دنده ای و شکمی که در تنفس طبیعی شرکت می کنند، عصب دهی می نمایند. DRG به عنوان جایگاه یکپارچه سازی اولیه بسیاری از اعصاب آوران، که اطلاعات مربوط به فشار نسبی اکسیژن شریانی (PaO_2)، pH ، PaCO_2 و فشارخون را از گیرنده های شیمیایی آئورت و کاروتید و گیرنده های فشاری به دستگاه عصبی مرکزی (CNS) منتقل می کنند، عمل می کند. همچنین عصب واگ، اطلاعات را از گیرنده های فشاری و گیرنده های ژوکستا پولمونری - مویرگی (واقع در پارانشیم ریه و دیواره قفسه سینه) به DRG منتقل می نماید. ریتم تنفسی در درون VRC و همچنین گروه تنفسی پارافاسیال (pFRG) تولید می شود. pFRG به ویژه برای تولید بازدم فعال مهم است. یکی از نواحی بسیار مهم در داخل VRC، کمپلکس pre-Böttinger است. این ناحیه مسئول تولید اشکال مختلف فعالیت دمی است. ایجاد ضایعه در این کمپلکس منجر به توقف کامل تنفس می شود. برون ده عصبی این شبکه های تنفسی واقع در بصل النخاع می تواند توسط ورودی عصبی از مراکز بالاتر مغز و دستگاه عصبی خودکار به طور اختیاری سرکوب شده یا تقویت گردد. در طول خواب نرمال، پاسخ به هیپرکاپنه و هیپوکسمی تضعیف شده و در نتیجه هیپوونتیلیاسیون شبانه خفیفی ایجاد می شود که به دنبال بیدار شدن اصلاح می گردد.

پس از آن که ورودی عصبی به عضلات پمپ تنفسی منتقل شد، تبادل نرمال گازها مستلزم نیروی کافی عضلات تنفسی است تا به این وسیله بر خاصیت الاستیک و مقاومت کننده دستگاه تنفسی غلبه شود (شکل ۱۸-۳۱۸، فصل ۳۰۶). در افراد سالم، نیروی عضلات تنفسی به راحتی این کار را انجام می دهد و تنفس طبیعی به طور نامحدود ادامه می یابد. کاهش درایو تنفسی یا عدم کفایت عصبی - عضلانی یا افزایش چشمگیر بار (Load) تنفسی می تواند

1. dorsal respiratory group

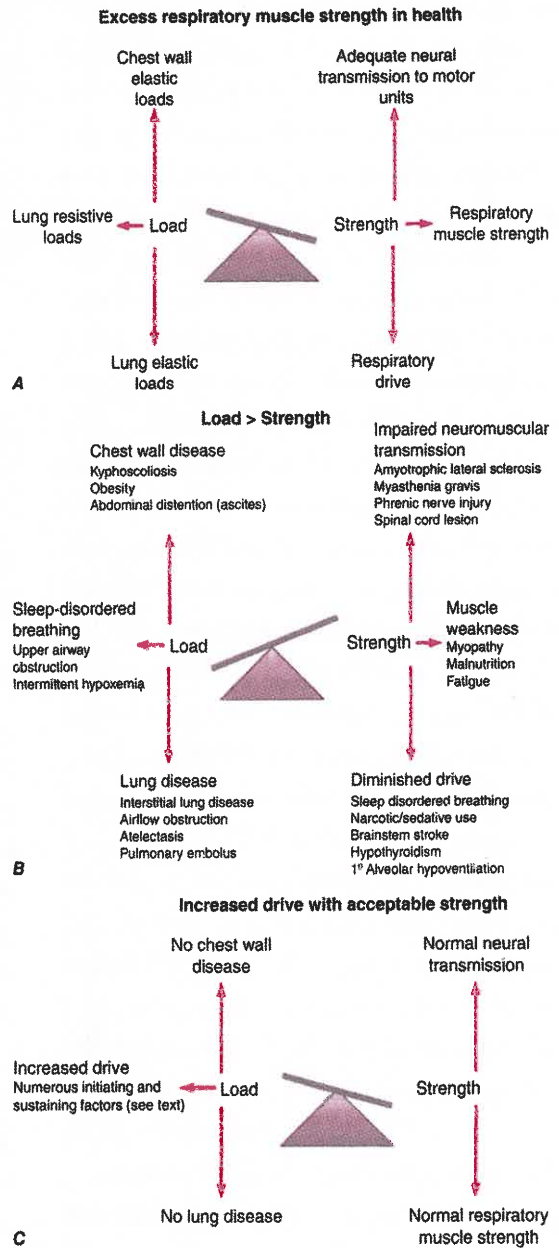
2. ventral respiratory column

باعث کاهش تهویه دقیقه‌ای و در نتیجه هیپوکاپنه شود (شکل ۳۱۸-۱B). از سوی دیگر چنانچه نیروی طبیعی عضلات تنفسی با درایو بیش از حد تنفسی جفت شود، آن‌گاه هیپرونتیلیسیون آلئولی روی داده و در نتیجه هیپوکاپنی ایجاد می‌شود (شکل ۳۱۸-۱C).

هیپوونتیلاسیون

ویژگی‌های بالینی

بیماری‌هایی که تهویه دقیقه‌ای را کاهش داده یا فضای مرده را افزایش می‌دهند، به چهار گروه بزرگ تقسیم می‌شوند: بیماری‌های پارانشیم ریه و دیواره قفسه سینه، مختل شدن تنفس در طول خواب، بیماری‌های عصبی - عضلانی، و اختلالات درایو تنفسی (شکل ۳۱۸-۱B). نمای بالینی سندرم‌های هیپوونتیلاسیون غیراختصاصی است (جدول ۳۱۸-۱) و بسته به شدت هیپوونتیلاسیون، سرعت بروز هیپرکاپنه، میزان جبران اسیدوز تنفسی، و بیماری زمینه‌ای متغیر است. بیمارانی که دچار بیماری‌های پارانشیم ریه و دیواره قفسه سینه هستند اغلب با تنگی نفس و کاهش تحمل فعالیت‌های بدنی مراجعه می‌کنند. اپیزودهای افزایش تنگی نفس و تولید خلط، شاه‌علامت‌های بیماری‌های انسدادی ریه (مانند COPD) هستند، در حالی که سرفه و تنگی نفس پیشرونده در بیماری‌های بینابینی ریه شایع هستند. در بیماران مبتلا به اختلالات تنفسی خواب، خروپف، کیفیت پایین خواب و خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز شایع است. اختلالات خواب و ارتوپنه در بیماری‌های عصبی - عضلانی نیز ذکر شده‌اند. با پیشرفت ضعف عصبی - عضلانی، ماهیچه‌های تنفسی (از جمله دیافراگم) در وضعیت خوابیده به پشت، در شرایط نامناسب مکانیکی قرار می‌گیرند، که این امر ناشی از حرکت محتویات شکم به سمت بالا می‌باشد. ارتوپنه‌ای که به تازگی آغاز شده است، نشانه‌ای از کاهش تولید نیرو به وسیله عضلات تنفسی است. با این حال در بیماری‌های عصبی - عضلانی، عمدتاً ضعف اندام‌ها یا علائم بولبار پیش از اختلال خواب ظاهر می‌شوند؛ اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) و دیستروفی عضلانی، از جمله بیماری‌های عصبی - عضلانی هستند. علائم بیماران دچار اختلالات درایو تنفسی، از علائم سایر



شکل ۳۱۸-۱ نمونه‌هایی از تعادل بین بار و نیروی دستگاه تنفسی. (A) قدرت زیاد عضلات تنفسی در فرد سالم. (B) بار تنفسی فراتر از نیروی تنفسی است. (C) افزایش drive تنفسی همراه با قدرت تنفسی قابل قبول.

جدول ۱-۳۱۸ علائم و نشانه‌های هیپونتیلیاسیون

تنگی نفس در طول فعالیت‌های روزمره
 ارئوپنه در بیماری‌هایی که کارکرد دیافراگم را متأثر می‌کند
 کیفیت پایین خواب
 خواب‌آلودگی شدید در طول روز
 سردردهای صبحگاهی
 اضطراب
 اختلال سرفه در بیماری‌های عصبی - عضلانی

علل هیپونتیلیاسیون مزمن قابل افتراق نیست.

سیر بالینی بیماران دچار هیپونتیلیاسیون مزمن ناشی از بیماری‌های عصبی - عضلانی یا بیماری‌های دیواره قفسه سینه، تابع یک توالی خاص است. یک مرحله بدون علامت که در آن PaO_2 و PaCO_2 در طول روز طبیعی هستند و سپس هیپونتیلیاسیون شبانه، که ابتدا در مرحله خواب REM و سپس در طول خواب non-REM بروز می‌کند. در نهایت چنانچه ظرفیت حیاتی بیشتر افت کند، بیمار دچار هیپرکاپنی در طول روز خواهد شد. علائم ممکن است در هر نقطه‌ای از این بازه زمانی بروز کنند؛ این مسأله اغلب به سرعت کاهش کارکرد عضلات تنفسی بستگی دارد. صرف نظر از علت، شاه‌علامت همه سندرم‌های هیپونتیلیاسیون آلئولی، افزایش PCO_2 آلئولی (PAco_2) و از این رو افزایش PaCO_2 می‌باشد. نتیجه این وضعیت، اسیدوز تنفسی است که در نهایت به افزایش جبرانی غلظت پلاسمایی بیکربنات خواهد انجامید. افزایش PAco_2 منجر به کاهش اجباری PAO_2 شده، که اغلب به هیپوکسمی می‌انجامد. چنانچه هیپوکسمی شدید باشد، سیانوز روی داده و ممکن است خونسازی تحریک شود، که این امر اریتروسیتوز ثانویه را به دنبال خواهد داشت. ترکیب هیپوکسمی مزمن و هیپرکاپنی ممکن است باعث القای تنگ‌شدگی رگ‌های ریه شود که در نهایت هیپرتانسیون ریوی، هیپر تروفی بطن راست و نارسایی بطن راست را در پی خواهد داشت.

تشخیص

افزایش سطح بیکربنات پلازما در غیاب کاهش حجم، مطرح‌کننده هیپونتیلیاسیون است. در آزمون گازهای خون

شریانی (ABG)، افزایش PaCO_2 به همراه pH نرمال، مؤید هیپونتیلیاسیون آلئولی مزمن است. ارزیابی‌های بعدی برای شناسایی اتیولوژی باید در ابتدا معطوف به این باشد که آیا بیمار دچار بیماری ریوی یا ناهنجاری‌های دیواره قفسه سینه هست یا خیر. معاینه فیزیکی، بررسی‌های تصویربرداری (رادیوگرافی ساده قفسه سینه و/یا CT اسکن) و آزمون‌های کارکرد ریوی برای تشخیص بیشتر ناهنجاری‌های ریه یا دیواره قفسه سینه که منجر به هیپرکاپنی می‌شوند، کفایت می‌کنند. چنانچه این ارزیابی‌ها نتوانند علت را مشخص کنند، پزشک باید بیمار را از نظر سندرم هیپونتیلیاسیون چاقی^۱ (OHS)، شایع‌ترین اختلال خواب منجر به هیپونتیلیاسیون مزمن است که به طور معمول با آپنه انسدادی خواب^۲ (OSA) همراهی دارد. غربالگری کند. چندین روش غربالگری برای شناسایی کسانی که در معرض خطر OSA هستند، ابداع شده است. پرسشنامه برلین، که اعتبار آن در چارچوب مراقبت‌های اولیه به تأیید رسیده است، بیماری‌رانی را که احتمالاً دچار OSA هستند، شناسایی می‌نماید. اعتبار مقیاس خواب‌آلودگی اپورث^۳ (ESS) و پرسشنامه STOP-Bang در چارچوب مراقبت‌های اولیه سرپایی به تأیید نرسیده است، اما استفاده از آنها سریع و آسان است. روش ESS، خواب‌آلودگی در طول روز را اندازه‌گیری می‌کند؛ کسانی که امتیاز ۱۰ یا بیشتر را کسب کنند، باید تحت بررسی‌های بیشتر قرار گیرند. بررسی STOP-Bang در کلینیک‌های مربوط به مراقبت‌های پیش از عمل جراحی، و برای شناسایی افرادی که در معرض خطر OSA هستند، مورد استفاده قرار گرفته است. در این کلینیک‌ها، حساسیت این روش ۹۳ درصد و ارزش پیشگویی منفی آن ۹۰ درصد بوده است.

چنانچه دستگاه تهویه‌ای (ریه‌ها، مجاری هوایی و دیواره قفسه سینه) مسئول هیپرکاپنی مزمن نباشد، بایستی توجه را به سمت اختلالات درایو تنفسی و بیماری‌های عصبی - عضلانی معطوف کرد. در اختلالات درایو تنفسی، تهویه دقیقه‌ای در پاسخ به افزایش سطح CO_2 و/یا کاهش O_2 ، افزایش اندکی می‌یابد. تشخیص این بیماری‌ها دشوار است؛ این بیماری‌ها زمانی مورد شک قرار می‌گیرند که روشن

1. obesity hypoventilation syndrome

2. obstructive sleep apnea 3. Epworth sleepiness scale

اکسیژن در اکسی متری شبانه به مدت ۵ دقیقه متوالی برابر ۸۸ درصد یا کمتر باشد؛ حداکثر فشار دمی کمتر از $60 \text{ cmH}_2\text{O}$ باشد؛ و FVC زیر ۵۰ درصد حد مورد انتظار باشد. با این وجود در حال حاضر شواهد قطعی وجود ندارد که از کاربرد پیشدستانه NIPPV شبانه در تمام بیماران مبتلا به اختلالات عصبی - عضلانی یا ناهنجاری‌های دیواره قفسه سینه که دچار هیپرکاپنی شبانه (اما نه هیپرکاپنی روزانه) هستند، حمایت کند. با این حال گاه استفاده از حمایت تهویه‌ای تمام وقت در اختلالات عصبی - عضلانی پیشرونده ضروری است. شواهد اندکی در رابطه با زمان‌بندی این تصمیم وجود دارد، اما نارسایی تهویه‌ای نیازمند تهویه مکانیکی و عفونت‌های صدری مرتبط با سرفه‌های غیر مؤثر، اغلب زمینه‌ساز به کارگیری حمایت تهویه‌ای تمام وقت هستند.

درمان هیپوونتیلیاسیون مزمن ناشی از بیماری‌های عصبی - عضلانی یا بیماری‌های ریوی باید معطوف به اختلال زمینه‌ای باشد. داروهای محرک تنفس (مانند مدروکسی پروژسترون و استازولامید)، چندان در هیپوونتیلیاسیون مزمن مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند و نباید این داروها جایگزین درمان فرایند بیماری‌ریزی زمینه‌ای شوند. صرف نظر از علت، آلکالوز متابولیک شدید را باید اصلاح کرد، زیرا چنانچه افزایش سطح پلاسمایی بیکربنات متناسب با درجه اسیدوز تنفسی مزمن نباشد، می‌تواند منجر به هیپوونتیلیاسیون شود. چنانچه اندیکاسیون وجود داشته باشد، تجویز اکسیژن مکمل در تخفیف هیپوکسمی، پلی‌سپتیمی، و هیپرتانسیون ریوی مؤثر است. با این وجود در برخی بیماران، تجویز اکسیژن می‌تواند هایپرکاپنه را بدتر کند.

ضربان‌سازی عصب فرینیک یا دیافراگم، درمان بالقوه‌ای برای بیماران مبتلا به هیپوونتیلیاسیون ناشی از ضایعات بالای نخاع گردنی یا اختلالات درایو تنفسی است. پیش از کارگذاری ضربان‌ساز، بیماران باید تحت مطالعات هدایت عصبی قرار گیرند تا اطمینان حاصل شود که کارکرد عصب فرینیک دو طرف نرمال است. برخی مطالعات کوچک نشان می‌دهند که ضربان‌سازی مؤثر دیافراگم می‌تواند کیفیت زندگی را در این بیماران بهبود بخشد.

می‌شود نیروی عضلات تنفسی، آزمون‌های کارکرد ریوی و اختلاف PO_2 شریانی - آئولری در یک بیمار مبتلا به هیپرکاپنی نرمال است. در بیماران مبتلا به اختلالات درایو تنفسی، هیپوونتیلیاسیون در طول خواب چشمگیرتر است و پلی‌سومنوگرافی اغلب نشانگر هیپوونتیلیاسیون، هیپوپنه یا آپنه مرکزی است. تصویربرداری‌های مغزی (CT اسکن یا MRI) گاه می‌تواند ناهنجاری‌های ساختاری مسئول هیپوونتیلیاسیون را در پل مغزی یا بصل‌النخاع نشان دهد. استفاده درازمدت از ناکوتیک‌ها یا هیپوتیروئیدی قابل توجه می‌تواند درایو تنفسی مرکزی را سرکوب کرده و باعث هیپرکاپنه مزمن شود.

برای آن که حجم‌های تنفسی مختل شده و هیپرکاپنه ایجاد شود، باید ضعف عضلات تنفسی شدید باشد. اغلب پیش از بروز هیپرکاپنه می‌توان در معاینه بالینی، کاهش توان گروه‌های عضلانی بزرگ را مشاهده نمود. برای پایش درگیری ماهیچه‌های تنفسی در بیماری‌هایی که با ضعف پیشرونده عضلات همراه هستند، می‌توان از روش اندازه‌گیری حداکثر فشارهای دمی و بازدمی یا اندازه‌گیری ظرفیت حیاتی اجباری^۱ (FVC) استفاده کرد. خطر بروز اختلالات تنفسی حین خواب (مانند هیپوپنه، آپنه‌های انسدادی و مرکزی، و هیپوکسمی) در این بیماران بالاتر است. در این دسته از بیماران، اکسی‌متری شبانه و پلی‌سومنوگرافی برای تشخیص بهتر اختلالات خواب سودمند می‌باشند.

هیپوونتیلیاسیون

درمان

در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی - عضلانی و ناهنجاری‌های دیواره قفسه سینه، تهویه غیرتهاجمی با فشار مثبت^۲ (NIPPV) در شب‌ها به طور موفقیت‌آمیزی برای درمان هیپوونتیلیاسیون و آپنه‌های مرکزی یا انسدادی مورد استفاده قرار گرفته است. روشن شده است که NIPPV شبانه، هیپرکاپنی را در طول روز بهبود بخشیده و علاوه بر طولانی‌کردن بقای بیماران، کیفیت زندگی آنها را نیز در مواقعی که هیپرکاپنی روزانه وجود داشته باشد، بهبود می‌بخشد. ALS توصیه می‌کند که چنانچه علائم هیپوونتیلیاسیون و یکی از معیارهای زیر وجود داشته باشد، از NIPPV شبانه استفاده شود: $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ؛ اشباع

1. forced vital volume

2. noninvasive positive-pressure ventilation

سندرم های هیپوونتیلیاسیون

سندرم هیپوونتیلیاسیون ناشی از چاقی

تشخیص سندرم هیپوونتیلیاسیون ناشی از چاقی (OHS) مستلزم وجود معیارهای زیر است: $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ، اختلال تنفسی حین خواب و هیپوونتیلیاسیون آلئولی مزمن در طول روز، که به صورت $PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ در سطح دریا در غیاب سایر علل شناخته شده هیپرکاپنی می باشد. در حدود ۹۰ درصد از موارد، اختلال تنفسی حین خواب به فرم OSA است. بررسی های بین المللی در جمعیت های مختلف مؤید این است که شیوع کلی سندرم آپنه انسدادی خواب، حدود ۳-۴ درصد در مردان میانسال و حدود ۲ درصد در زنان میانسال است؛ این سندرم به شکل زیر تعریف می شود: شاخص آپنه - هیپوپنه ^۱ (AHI) برابر ۵ یا بالاتر و خواب آلودگی در طول روز. به این ترتیب، به موازات تداوم اپیدمی چاقی در سراسر جهان، جمعیت در معرض خطر OHS رو به افزایش می باشد. هر چند هیچ مطالعه مبتنی بر جمعیتی بر روی شیوع OHS انجام نشده است، اما برخی برآوردها حکایت از آن دارند که در ایالات متحده حدود ۵۰۰,۰۰۰ بیمار مبتلا به OHS وجود دارد.

برخی پژوهش ها نشان می دهند که چاقی شدید ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) و شاخص آپنه - هیپوپنه (AHI) بالای ۳۰ واقعه در هر ساعت، عوامل خطر ساز بروز OHS هستند. پاتوژنز هیپوونتیلیاسیون در این بیماران، چند عاملی بوده و به طور کامل شناخته نشده است. اختلالات درایو مرکزی تنفسی در بیماران مبتلا به OHS به اثبات رسیده است؛ این اختلالات اغلب با درمان بهبود می یابند. این امر نشان می دهد که اختلالات مرکزی ممکن است نقایص اولیه ای که منجر به هیپرکاپنی مزمن می شوند، نباشند. درمان OHS مشابه درمان OSA است: کاهش وزن و درمان با فشار مثبت و پیوسته مجاری هوایی (CPAP) در طول خواب. در بیشتر بیماران مبتلا به OHS، CPAP باعث بهبود هیپوکسمی و هیپرکاپنه در طول روز می گردد. شواهدی وجود دارد که کاهش وزن به تنهایی در بیماران OHS می تواند $PaCO_2$ را کاهش دهد، هر چند درمان NIPPV هرگز نباید در شرایطی که بیمار تلاش برای کاهش وزن دارد به تأخیر انداخته شود. BiPAP را باید تنها در بیمارانی که نظر گرفت که نمی توانند سطح

بالایی از حمایت CPAP را تحمل کنند یا علی رغم برطرف شدن انسداد تنفسی، هیپوکسمیک باقی می ماند. NIPPV دو مرحله ای با فشار مجاری هوای مثبت، در صورتی که هیپرکاپنی بعد از چندین هفته درمان با CPAP همچنان پابرجا بماند و در ارزیابی چسبندگی ثابت شود باید قویاً مدنظر قرار گیرد. بیماران OHS که شواهدی از OSA ندارند، همانند بیمارانی که با OHS حاد جبران نشده تظاهر می کنند، به طور معمول بر روی فشار مجاری هوایی مثبت قرار می گیرند. در نهایت بیماری های همراه که تهویه ر مختل می کند مانند COPD باید شدیداً همراه با OHS موجود درمان شود.

سندرم هیپوونتیلیاسیون مرکزی

این سندرم می تواند در اواخر زندگی یا در دوره نوزادی بروز کند که در حالت اخیر نفرین آندین ^۲ یا سندرم هیپوونتیلیاسیون مرکزی مادرزادی خوانده می شود. ناهنجاری در ژن کدکننده PHOX2b (نوعی فاکتور رونویسی که در تکامل اعصاب نقش دارد) در پاتوژنز این بیماری دخیل دانسته شده است. صرف نظر از سن بروز بیماری، در این بیماران پاسخ تنفسی به هیپوکسمی یا هیپرکاپنی، افزایش خفیف $PaCO_2$ در زمان بیداری و افزایش قابل توجه $PaCO_2$ در طول خواب non-REM وجود ندارد. نکته جالب این جاست که این بیماران می توانند در طول فعالیت ورزشی، تهویه خود را تقویت نموده و $PaCO_2$ را "نرمال" کنند. درمان این بیماران اغلب مستلزم NIPPV یا تهویه مکانیکی است و باید کارگذاری ضربان سازهای عصب فرینیک یا دیافراگم، در مراکزی که تجربه انجام این امور را دارند در نظر گرفته شود.

هیپرونتیلیاسیون

ویژگی های بالینی

هیپرونتیلیاسیون به این صورت تعریف می شود: تهویه در زمینه افزایش نیازهای متابولیک (تولید CO_2) که منجر به کاهش $PaCO_2$ می شود. فیزیولوژی بیماران مبتلا به هیپرونتیلیاسیون مزمن چندان شناخته نشده است و نمای

نمونه برداری از گازهای خون شریانی ضروری است: آلکالوز تنفسی جبران شده همراه با pH نزدیک به نرمال، PaCO_2 پایین، و بیکربنات محاسبه شده پایین. پیش از مدنظر قراردادن هیپرونتیلیاسیون مزمن، تشخیص و درمان سایر علل آلکالوز تنفسی، از جمله آسم خفیف ضروری است. از آنجایی که تشخیص افزایش تهویه دقیقه‌ای در معاینه بالینی ممکن است دشوار باشد، میزان بالایی از شک بالینی برای تشخیص این وضعیت لازم است. پس از مستقر شدن هیپرونتیلیاسیون مزمن، افزایش مداوم ۱۰ درصدی تهویه آلولوی برای پایداریماندن هیپوکاپنی کافی است. این افزایش را می‌توان با تغییری جزئی در الگوی تنفسی (مانند تنفس‌های عمیق گاهگاهی یا دو ناسه بار خمیازه کشیدن در دقیقه) اعمال کرد.

هیپرونتیلیاسیون

درمان

به دلیل ویژگی‌های متنوع هیپرونتیلیاسیون مزمن و فقدان روندی تشخیصی که در همه جا پذیرفته شده باشد، مطالعات کنترل شده اندکی در مورد درمان این وضعیت وجود دارد. پزشکان اغلب زمان قابل توجهی را صرف شناسایی فاکتورهای آغازکننده، رد تشخیص‌های دیگر و صحبت کردن با بیمار در رابطه با ترس‌ها و نگرانی‌های وی می‌کنند. در برخی بیماران، اطمینان بخشی و گفتگوی صریح با بیمار می‌تواند کمک‌کننده باشد. شناسایی و حذف عادات‌های زمینه‌ساز هیپوکاپنی پایدار، مانند خمیازه کشیدن‌های مکرر و تنفس‌های عمیق می‌تواند کمک‌کننده باشد. برخی شواهد نشان می‌دهند که تمرین‌های تنفسی می‌توانند در برخی بیماری‌ها مفید باشند. شواهد مربوط به کاربرد داروها جهت درمان هیپرونتیلیاسیون نا کافی و اندک هستند. در بیمارانی که دچار علائم سمپاتیک (مانند تپش قلب و لرزش) هستند، بتابلاکرها ممکن است مفید باشند.

بالینی تبیینی وجود ندارد. علائم می‌تواند شامل تنگی نفس، پارسازی، تتانی، سردرد، گیجی، اختلالات بینایی و درد غیر تبیینی قفسه سینه باشد. از آنجایی که علائم هیپرونتیلیاسیون مزمن بسیار متنوع‌اند، بیماران به متخصصین مختلفی، از جمله متخصصین داخلی، نورولوژیست‌ها، روانپزشکان، روانشناسان و متخصصین ریه مراجعه می‌کنند.

در نظر گرفتن این نکته که هیپرونتیلیاسیون دارای فاکتورهای آغازکننده و نگهدارنده است، مفید می‌باشد. برخی پژوهشگران عقیده دارند که یک رویداد ابتدایی منجر به افزایش تهویه آلولوی و افت PaCO_2 به حدود ۲۰ میلی‌متر جیوه می‌گردد. شروع متعاقب درد قفسه سینه، تنگی نفس، پارسازی، یا تغییر سطح هوشیاری می‌تواند هشداردهنده باشد. افزایش یافتن تهویه دقیقه‌ای به منظور تخفیف این علائم حاد تنها باعث تشدید علائم می‌شود که این امر اغلب توسط بیمار و درمانگر، به اشتباه به اختلالات قلبی - ریوی نسبت داده می‌شود. ارزیابی بی‌نتیجه برای یافتن علل این علائم اغلب موجب می‌شود بیمار در رابطه با حملات مجدد علائم، دچار ترس و نگرانی شود. مهم است توجه داشته باشیم که **اختلالات اضطرابی و حملات پانیک، مترادف با هیپرونتیلیاسیون نیستند**. در پاتوژنز هیپرونتیلیاسیون مزمن، اضطراب می‌تواند به عنوان فاکتور آغازکننده یا نگهدارنده عمل نماید، اما اختلالات نامبرده، برای بروز هیپوکاپنی مزمن ضروری نیستند.

تشخیص

علائم تنفسی مرتبط با هیپرونتیلیاسیون حاد می‌تواند نخستین تظاهر بیماری‌های سیستمیکی مانند کتواسیدوز دیابتی باشد. پیش از آن که تشخیص هیپرونتیلیاسیون مزمن در نظر گرفته شود، باید علل هیپرونتیلیاسیون حاد را رد نمود. برای تأیید هیپرونتیلیاسیون مزمن، وجود موارد زیر در

آپنه خواب ۳۱۹

Andrew Wellman

Susan Redline

سندرم آپنه / هیپوپنه انسدادی خواب^۱ (OSAHS) و آپنه مرکزی خواب (CSA) هر دو به عنوان بیماری‌های تنفسی مرتبط با خواب طبقه‌بندی می‌شوند. OSAHS و CSA در برخی عوامل خطر و اساس فیزیولوژیک اشتراک دارند. ولی هر دو تظاهرات مشترکی دارند. هر دو بیماری با نقص تهویه حین خواب و اختلال خواب مرتبط بوده و هر تشخیص نیازمند استنباط دقیق شرح حال، معاینه فیزیکی و تست‌های فیزیولوژیک بیمار است. OSAHS (از شایع‌ترین بیمارها) ایجاد خواب‌آلودگی در طول روز و اختلال عملکرد روزانه کرده و از جمله عوامل اصلی دخیل در بیماری قلبی در بزرگسالان و اختلالات رفتاری در کودکان است. CSA کمتر شایع بوده و ممکن است در همراهی با آپنه انسدادی خواب، (به صورت وضعیت اولیه) یا ثانویه به شرایط طبی یا دارو ایجاد گردد. CSA تبدلات گازی را در طول شب دچار اختلال می‌کند و ممکن است منجر به علایم بی‌خوابی یا خواب‌آلودگی شدید شود.

سندرم آپنه / هیپوپنه انسدادی خواب (OSAHS)

توضیح OSAHS براساس علایم شبانه و روزانه و یافته‌های مطالعات خواب تعریف می‌شود. لازمه تشخیص وجود موارد زیر در بیمار است؛ (۱) وجود علایم اختلالات تنفسی شبانه (خرناس، snorting (صدای بینی)، gasping (دم ناگهانی)، یا وقفه‌ی تنفسی حین خواب) یا خواب‌آلودگی روزانه یا خستگی که علی‌رغم فرصت کافی برای خواب رخ می‌دهد و با سایر مشکلات پزشکی قابل توضیح نیست. و (۲) پنج یا بیش‌تر حملات آپنه یا هیپوپنه انسدادی در هر ساعت خواب (اندکس آپنه - هیپوپنه [AHI] به صورت تقسیم تعداد حملات بر ساعات خواب به دست می‌آید) که حین یک مطالعه خواب به دست آمده باشد. OSAHS ممکن است در صورتی که AHI بالای ۱۵ باشد حتی در غیاب

علایم، تشخیص داده شود. هر حمله آپنه یا هیپوپنه نشان‌دهنده کاهش در تنفس برای حداقل ۱۰ ثانیه است. OSAHS زمانی مشخص می‌شود که با $\leq 3\%$ افت در اشباع اکسیژن و یا تحریک قشر مغزی همراه باشد. شدت OSAHS به تعدداختلالات تنفسی (AHI)، میزان غیراشباع شدن اکسیژنی با وقایع تنفسی، مدت آپنه و هیپوپنه، درجه انقطاع خواب، و میزان خواب‌آلودگی روزانه بستگی دارد.

پاتوفیزیولوژی حین دم، فشار داخل لومنی حلق به طور فزاینده‌ای منفی می‌شود و یک نیروی "مکنده" را ایجاد می‌کند. از آنجایی که مجاری هوایی حلق هیچ استخوان یا غضروفی ندارند، پابرجایی مجاری به تأثیر تثبیت‌کننده عضلات گشادکننده حلق وابسته است. هم‌چنین این عضلات به طور مداوم حین بیداری فعال می‌شوند و خروجی‌های عصبی عضلانی با شروع خواب کاهش می‌یابد. در بیمارانی که مجاری هوایی قابل فشرده شدن دارند، کاهش خروجی عصبی عضلانی منجر به حملات کلاپس موقت حلق (که به صورت "آپنه" تظاهر می‌یابد) یا نزدیک به کلاپس (تظاهر به صورت "هیپوپنه") می‌شود. حملات کلاپس وقتی که رفلکس‌های تهویه‌ای فعال می‌شود، خاتمه می‌یابد و تحریک ایجاد می‌کند و سبب افزایش فعالیت عصبی عضلانی و باز شدن دیواره‌های جانبی حلق، و/یا اپی‌گلوت (شکل ۱-۳۱۹). OSAHS ممکن است حین REM (حرکات سریع چشم) بسیار شدید باشد، زمانی که خروجی عصبی عضلانی به عضلات اسکلتی، و در وضعیت خوابیده به پشت (supine) به دلیل نیروی جاذبه کم است.

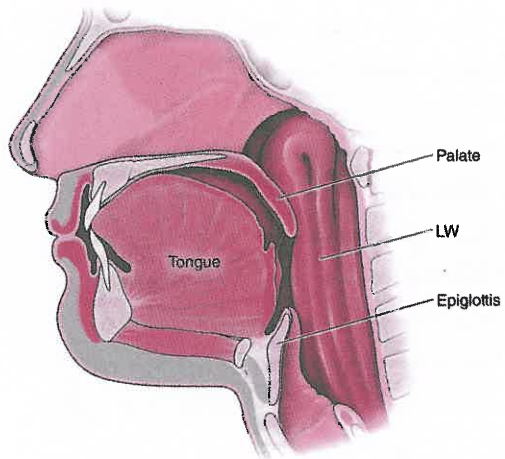
افراد با لومن حلقی کوچک نیازمند سطوح بالاتری از عصبدهی عصبی عضلانی جهت برقراری مجرا حین بیداری هستند و بنابراین مستعد قابلیت فشرده‌ی بیش‌تر مجاری هوایی هنگام خواب هستند. لومن مجرای هوایی ممکن است با بزرگ شدن ساختارهای بافت نرم [زبان، کام، و زبان کوچک (uvula)] در اثر تجمع چربی، افزایش بافت لنفوییدی، یا تغییرات ژنتیکی، تنگ شود. عوامل کرائیوفاشیال مانند عقب‌رفتگی فک تحتانی یا کوچکی فک

به CO_2 بسیار حساس است، می تواند رخ دهد، که این امر به دلیل تغییرپذیری سطح تهویه و نیروی تهویه و در بی ثباتی مجاری هوایی فوقانی است. به علاوه افزایش سطوح CO_2 در هنگام خواب منجر به تحریک سیسم عصبی مرکزی شده، سبب می شود که فرد از سطح عمیق خواب به خواب سبک رفته و یا بیدار شود. آستانه تحریکی پایین (نظیر بیدار شدن با سطح کم CO_2 یا نیروی تهویه) می تواند بر پروسه ی جبرانی عضله حلقی به واسطه CO_2 تقدم یافته و مانع ثبات مجرای هوایی شود. در مقابل آستانه تحریکی بالا ممکن است مانع ختم مناسب آپنه شده و زمان آپنه و شدت غیراشباع بودن اکسی هموگلوبین را طولانی نماید. در نهایت، هر اختلالی در توانایی عضلات جهت جبران حین خواب، می تواند در کلاپس حلق دخیل باشد. میزان دخالت نسبی عوامل خطر در میان افراد بسیار متفاوت است. رویکرد بالینی جهت اندازه گیری این عوامل همراه با مداخلات درمانی خاص هر فرد" به دنبال آن، قویاً مورد مطالعه است.

عوامل خطر و شیوع OSAHS عوامل خطر مازور برای چاقی و جنس مرد است. عوامل خطر دیگر شامل عقب رفتگی فک تحتانی و کوچکی فک، شرح حال خانوادگی مثبت OSAHS، سندرم های ژنتیکی که برقراری مجرای هوایی فوقانی را کاهش می دهد (نظیر سندرم داون، سندرم تریچر کولین)، هیپر تروفی آدنوتونسیلر (به ویژه در اطفال)، یائسگی (در زنان)، و سندرم های اندوکراین مختلف (نظیر آکرومگالی، هیپر تیروئیدی).

حدود ۴۰ تا ۶۰٪ موارد OSAHS افزایش وزن دارند. چاقی فرد را به OSAHS مستعد می کند به دلیل تأثیر باریک کنندگی چربی مجاری هوایی فوقانی در لومن حلق. چاقی هم چنین کمپلایانس دیواره قفسه سینه را کاهش داده و حجم های ریوی را کم می کند، که منجر به از دست رفتن کشش سری بر ساختارهای مجرای هوایی فوقانی می شود و افراد چاق چهار برابر بیش تر در خطر OSAHS از افراد عادی هستند. یک افزایش ۱۰٪ در وزن با ۳۰٪ افزایش AHI مرتبط است. حتی کاهش یا افزایش اندک وزن هم می تواند بر خطر و شدت OSAHS تأثیرگذار باشد. بنابراین نبود چاقی ردکننده تشخیص نیست.

شیوع OSAHS در مردان نسبت به زنان حدود ۲ تا ۴



شکل ۱-۳۱۹ محل های شایع کلاپس مجرای. به عنوان مثال کام، زبان، و یا اپی گلو (EP) می تواند رو به عقب جابجا شده، و دیواره های جانبی (LW) ممکن است دچار کلاپس شوند.

(micrognathia) که منعکس کننده تغییرات ژنتیکی یا تأثیرات تکاملی است، می تواند ابعاد لومن را کاهش دهد. به علاوه، حجم های ریه ای کشش سری بر حلق و متعاقباً استقامت دیواره حلقی را متأثر می سازد. به همین ترتیب، حجم ریه کم در وضعیت خوابیده، که در افراد چاق شاخص تر است در کلاپس نقش دارد. درجه بالای مقاومت مجرای بینی (به دلیل انحراف سپتوم بینی یا پولیپ ها) می تواند در کلاپس مجاری هوایی با افزایش فشار مکنده منفی داخل لومن دخیل باشد. مقاومت بالای بینی می تواند باز بودن دهان حین خواب را تشدید کند که این امر ناشی از شکسته شدن چسبندگی بین زبان و دندان بوده و به زبان اجازه می دهد که به عقب افتاده و مجرا را مسدود کند.

فعال شدن عضله حلقی تماماً به نیروی تهویه مربوط می شود. بنابراین عوامل مربوط به کنترل تهویه به ویژه حساسیت تهویه، آستانه تحریک و پاسخ عصبی عضلانی به CO_2 در پاتوژنز OSAHS دخالت دارند. افزایش میزان CO_2 حین خواب هم عضلات دیافراگم و هم حلق را فعال می کند، در نتیجه مجرای هوایی فوقانی محکم شده و می تواند فشارهای مکنده دمی را خنثی نماید و برقراری مجرای هوایی را تا میزانی که شرایط آناتومیک اجازه دهد، پابرجا نماید. هر چند کلاپس حلقی زمانی که سیستم کنترلی تهویه

رویکرد به بیمار آپنه ریه:

سندرم آپنه / هیپوپنه انسدادی خواب (OSAHS)

ارزیابی OSAHS باید در بیماران با علائم OSAHS و یک یا بیش تر عامل خطر مدنظر قرار گیرد غربالگری هم چنین باید در بیمارانی که علائم همراه با OSAHS دارند و کسانی که در خطر بالای بیماری های همراه OSAHS همانند فشار بالا، دیابت ملیتوس، و وقایع قلبی و مغزی عروقی هستند، مدنظر قرار گیرد.

علائم و تاریخچه

در صورت امکان یک تاریخچه خواب در حضور جفت بیمار (bed partner) باید گرفته شود. خرناس شایع ترین شکایت است، هرچند که عدم وجود آن ردکننده تشخیص نیست زیرا که کلاپس حلقی می تواند بدون لرزش بافتی ایجاد شود. بروز حالات gasping یا snorting حین خواب ممکن است گزارش شود که نشان دهنده یابان آینه همراه با باز شدن ناگهانی مجرای هوایی است. تنگی نفس غیرمعمول است و عدم وجود آن معمولاً OSAHS را از تنگی نفس حمله ای شبانه، آسم شبانه، و رفلاکس اسید همراه با لارنگواسپاسم متمایز می سازد. بیماران ممکن است تجربه بیدار شدن مکرر یا خواب منقطع داشته باشند، که این حالت در بین زنان و سالمندان شایع تر است. شایع ترین علامت روزانه خواب آلودگی است. استنباط این علامت و تمایز آن از خستگی ناشی از فعالیت، بی حالی و ضعف دشوار است. برخلاف خواب آلودگی واقعی، باقی موارد با استراحت بهتر می شود. سایر علائم شامل دهان خشک، سوزش سر دل شبانه، تعریق قفسه سینه و گردن، شب ادراری، سردرد صبحگاهی، اختلال تمرکز، تحریک پذیری، و اختلالات خلقی می باشد. پرسشنامه های متعددی برای ارزیابی تعدد خرناس کشیدن، آینه های گزارش شده توسط خود بیمار، و خواب آلودگی طول روز می تواند غربالگری OSAHS را تسهیل کند. قابلیت پیش بینی یک پرسشنامه با در نظر گرفتن این که بیمار مرد است یا فاکتورهای خطری همانند چاقی یا فشارخون دارد،

برابر بیش تر است. عواملی که مردان را به OSAHS مستعد می کند شامل چاقی الگوی اندروید (سبب تجمع چربی در مجاری هوایی فوقانی می شود) و طول حلقی نسبتاً بزرگ که کلاپس را شدیدتر می کند. زنان قبل از یائسگی به دلیل تأثیر هورمون های جنسی بر نیروی تهویه ای نسبتاً از OSAHS محفوظ هستند. کاهش هورمون های جنسی در سن بالاتر با افزایش شیوع OSAHS در زنان بعد از یائسگی مرتبط است.

تفاوت های مورفولوژی کرانیوفاشیال وقتی که اندازه فضای مجاری هوایی خلفی را کاهش می دهد، خطر OSAHS را افزایش می دهد. دخالت ساختاری بافت سخت در OSAHS در بیماران غیرچاق مشهودتر است. تشخیص حالاتی مانند عقب رفتگی فک تحتانی می تواند بر تصمیم درمانی مؤثر باشد.

OSAHS دارای یک اساس ژنتیکی قوی است که این مسئله در تشدید فامیلی قابل توجه و قابلیت وراثت مشهود است. برای اقوام درجه اول بیمار OSAHS، نسبت شانس (odds ratio) وجود OSAHS تقریباً دو برابر بیش تر از افرادی است که اقوام درگیر ندارند.

شیوع OSAHS با سن تغییر می کند، از ۲ تا ۱۵٪ در میان بزرگسالان میانسال تا < ۲۰٪ در میان افراد سالمند. البته یک نقطه اوج در فاصله سنین ۳ تا ۸ سالگی دیده می شود که به دلیل هیپر تروفی لنفوییدی کودکان است؛ با رشد مجاری هوایی و پسرقت بافت لنفوییدی در سنین بالاتر کودکی، شیوع کاهش می یابد. سپس با افزایش شیوع چاقی در اواسط عمر و در زنانی که دچار یائسگی می شوند، OSAHS دوباره افزایش می یابد.

شیوع OSAHS ممکن است به ویژه در میان بیماران دیابتی یا پرفشار بالا باشد. آسیایی تبارها با وجود اندکس توده بدنی نسبتاً پایین با خطر بالای OSAHS روبرو هستند که احتمالاً به دلیل تأثیر عوامل خطر کرانیوفاشیال می باشد که فضای نازوفارنکس باریکی ایجاد می کند. در ایالات متحده سیاه پوستان به ویژه کودکان و جوانان در خطر بیش تری برای OSAHS نسبت به سفیدپوستان هستند. در بسیاری از بزرگسالان با OSAHS، بیماری هنوز تشخیص داده نشده است.

تعاریف وقایع تنفسی

جدول ۱-۳۱۹

- آپنه: قطع جریان هوا برای ≤ 10 ثانیه در هنگام خواب که می تواند همراه باشد با:
- تلاش تنفسی پایدار (آپنه های انسدادی، شکل ۲۸-۳۱۹) یا
- عدم وجود تلاش تنفسی (آپنه های مرکزی، شکل ۲۹-۳۱۹)
- هیپوبه: کاهش $\leq 30\%$ در جریان هوا حداقل برای ۱۰ ثانیه در هنگام خواب که می تواند با $\leq 3\%$ کاهش اسباج یا وجود تحریک باشد (شکل ۲۷-۳۱۹).
- تحریک ناشی از تلاش تنفسی^۱ (RERA): انسداد نسبی تنفسی که مشخصه هیپوبه را ندارد ولی شواهد افزایش تلاش تنفسی وجود دارد (معمولاً به کمک کنترل فشار بلورا) و به صورت تحریک مشخص می شود (شکل ۲۵-۳۱۹).
- تنفس با جریان محدود: تنفس با انسداد نسبی، که مشخصاً در جریان هیپوبه یا RERA ایجاد می شود که با شکل جریان تنفسی صاف یا 'دالبر شده' مشخص می گردد (شکل ۲۳-۳۱۹).

1- Respiratory effort-related arousal

همراه قابل توجهی ندارند استفاده می شود. در صورت وجود بیماری همراه نیاز به آزمون های بیش تر برای ارزیابی احتمال OSAHS وجود دارد.

مطالعه در منزل ممکن است همراه با نتیجه منفی کاذب باشد در صورتی که زمان خواب به درستی تخمین زده نشده باشد، در نتیجه ارزیابی بیش تر ممکن است ضروری باشد.

اطلاعات کلیدی فیزیولوژیک جمع آوری شده حین مطالعه خواب برای ارزیابی OSAHS شامل اندازه گیری تنفس (تغییر در جریان هوا، گردش تنفسی)، اکسیژن گیری (اشباع اکسیژن هموگلوبین)، وضعیت بدن، و ریتم قلبی است. به علاوه، PSG ها و برخی مطالعات خواب در منزل، پیوستگی خواب و مراحل خواب (توسط الکتروانسفالوگرافی، الکترومیوگرافی چانه، و الکترو-کولوگرافی)، حرکات اندامی (توسط حسگرهای پا)، و شدت خرناس کشیدن را اندازه گیری می کنند. این اطلاعات برای تعیین تعداد و زیرگروه های وقایع غیرطبیعی تنفسی در حین خواب همراه با تغییرات اشباع اکسیژنی، محرک ها و اختلالات مرحله خواب مرتبط با آن

افزایش می یابد.

یافته های فیزیکی

یافته های فیزیکی عموماً علل بیماری و بیماری های همراه به ویژه بیماری عروقی را نمایش می دهد. در معاینه بیمار ممکن است فشار بالا و چاقی ناحیه ای (مرکزی) که به صورت دور کمر یا گردن بالا مشخص می شود، نشان داده شود. بخش دهانی حلقی ممکن است موارد زیر را نشان دهد: فضای کوچک فضای حلقی دهانی به همراه شرایط فضاگر مانند زبان بزرگ، کام نرم پایین قرار گرفته با یک زبان کوچک حجیم، لوزه های بزرگ، کام دارای قوس بلند، و یا کوچکی / عقب رفتگی فک تحتانی. از آنجایی که مقاومت بالای بینی می تواند قابلیت کلاپس شدن حلقی را افزایش دهد، لذا مشاهده فضای بینی از نظر پولیپ، انحراف تیغه، و سایر نشانه های انسدادی ضروری است. از آنجایی که بیماران نارسایی قلبی در خطر بالای OSAHS و CSA هستند، لذا یک معاینه قلبی باید از نظر اختلال عملکرد قلب چپ یا راست انجام شود. شواهد کوربولمونل نشان دهنده OSAHS شدید یا بیماری های قلبی ریوی همراه می باشد. یک ارزیابی نورولوژیک برای بررسی شرایطی مانند بیماری های عصبی عضلانی و عروقی مغز لازم است چرا که این بیماری ها خطر OSAHS را افزایش می دهند.

یافته های آزمایشگاهی

یافته های تشخیصی از آنجایی که علائم و نشانه نمی توانند به درستی شدت اختلالات تنفسی مربوط به خواب را پیش بینی کنند، تشخیص اختصاصی و گروه بندی OSAHS از نظر شدت نیازمند ارزیابی حین خواب است. استاندارد طلایی برای تشخیص OSAHS پلی سومنوگرافی (PSG) در طول شب است. نتیجه منفی در PSG ردکننده OSAHS خواهد بود به جز در موارد غیرمعمول از جمله خواب REM یا خواب به پشت ناکافی. آزمایشات خواب در منزل که کانال های تنفسی و قلبی کمتری را ثبت می کند، معمولاً به عنوان یک شیوه مقرون به صرفه برای تشخیص بیمارانی که بیماری

جدول ۲-۳۱۹ سندرم آپنه / هیپوپنه انسدادی

خواب (OSAHS): اندازه گیری و مقیاس شدت.

- اندکس آپنه - هیپوپنه (AHI): تعداد آپنه به علاوه هیپوپنه در هر ساعت از خواب
 - اندکس اختلال تنفسی (RDI): تعداد آپنه به علاوه هیپوپنه به همراه RERA در هر ساعت خواب
 - OSAHS خفیف: AHI با ۵ تا ۱۴ واقعه در ساعت
 - OSAHS متوسط: AHI با ۱۵ تا ۲۹ واقعه در ساعت
 - OSAHS شدید: AHI > 30 واقعه در ساعت
- در هر مرحله AHI می‌تواند در سطح بالاتر یا میزان خواب‌آلودگی و هیپوکسمی همراه، مشخص شود.

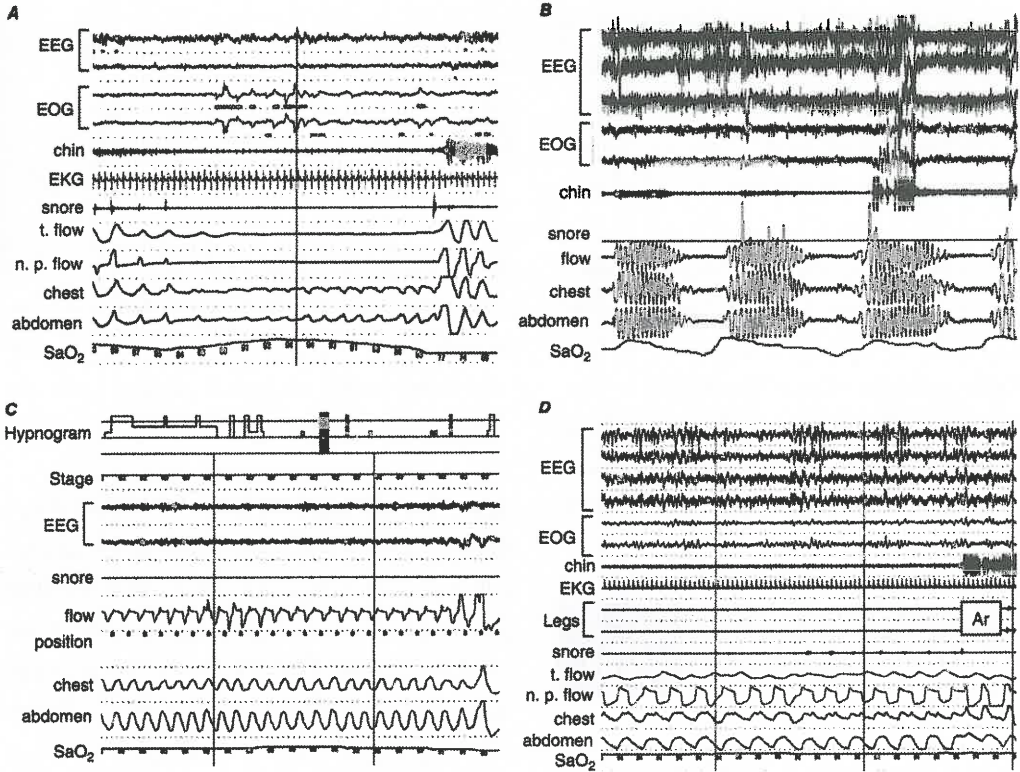
است. جدول ۱-۳۱۹ و ۲-۳۱۹ نمره وقایع تنفسی و راهکارهای شدت آنها را که در مطالعه خواب استفاده می‌شود مشخص می‌کند. شکل ۲-۳۱۹ مثال‌هایی از وقایع تنفسی مرتبط با خواب را نشان می‌دهد. نمونه گزارش یک مطالعه خواب اطلاعاتی کمی همانند AHI و نمودار اشباع اکسیژنی در طول شب (میانگین، حداقل، زمان مربوط به سطوح کم) را فراهم می‌آورد. گزارشات هم‌چنین ممکن است شامل اندکس اختلال تنفسی باشد که دربرگیرنده تحریکات مربوط به تلاش تنفسی به علاوه تعداد آپنه و هیپوپنه می‌باشد. PSG آزمایشگاهی هم‌چنین تأخیر خواب (از زمان "خاموشی" تا اولین شروع خواب)، کفایت خواب (درصد زمان خواب به زمان در تخت خواب بودن)، اندکس تحریکی (تعداد تحریک کورتکس در هر ساعت خواب)، زمان در هر مرحله خواب، و اندکس حرکت پرودیگ اندام را اندازه‌گیری می‌کند. شدت OSAHS بیش‌تر با توجه به درجه انقطاع خواب مرتبط با اختلال تنفسی مشخص می‌شود. سنجش‌های مربوطه شامل تعدد تحریکات کوچک کورتکس یا بیداری در هر ساعت خواب، کاهش در بیوستگی خواب (کفایت کم خواب)، کاهش زمان مراحل عمیق خواب (مرحله N_3 و REM خواب) و افزایش خواب سبک (مرحله N_1) است. تشخیص تحریکات آناتومیک، همانند افزایش ناگهانی فشارخون، تغییرات ضربان قلب، و اختلالات ریتم قلبی نیز اطلاعات مربوط به شدت OSAHS را فراهم می‌آورد.

اطلاعات سایر یافته‌های آزمایشگاهی

تصویربرداری مختلفی شامل رادیوگرافی سفالومتریک، CT، MRI و آندوسکوپی فیبراپتیک می‌تواند برای تعیین عوامل خطر آناتومیک در OSAHS مورد استفاده قرار گیرد. آزمون‌های قلبی ممکن است نشان‌دهنده شواهد اختلال عملکرد سیستولی یا دیاستولی بطن یا ساختار ناهنجار قلبی باشد. مانیتور کردن فشارخون در طول شب معمولاً یک الگوی "non-dipping" را نشان می‌دهد (فقدان افت مشخص 10 mmHg فشارخون در حالت خواب نسبت به بیداری). اندازه‌گیری گازهای خونی شریانی که در هنگام شب بیداری انجام می‌شود معمولاً نرمال است. هیپوکسمی یا هیپرکربی هنگام بیداری نشان‌دهنده بیماری ریوی همراه با سندرم کاهش تهویه (hypoventilation) است. بیماران مبتلا به هیپوکسمی شدید شبانه ممکن است میزان بالاتری از هموگلوبین داشته باشند. آزمون‌های متعدد تأخیر خواب یا بیداری آزمون شب بیداری می‌تواند در اندازه‌گیری خواب‌آلودگی مفید بوده و در تمایز OSAHS از حمله خواب کمک‌کننده باشد.

پیامدهای سلامتی و بیماری‌های همراه OSAHS

عامل مهم دخیل در بیماری‌های قلبی، عروق مغزی، و متابولیک و هم‌چنین مرگ زود هنگام است. این عارضه یکی از معمول‌ترین عوامل پزشکی مسبب خواب‌آلودگی و با تأثیر منفی بر کیفیت زندگی است. این اثرات گسترده بر سلامتی را می‌توان به تأثیر انقطاع خواب، تحریک کورتکس و هیپوکسمی متناوب بر عملکرد عروقی، قلبی، متابولیک و نورولوژیک منسوب کرد. وقایع تنفسی مربوط به OSAHS بیش‌فعالی سمپاتیک را تحریک می‌کند و منجر به افزایش حاد فشارخون در هنگام خواب، آسیب اندوتلیومی و فشار بالای شبانه و هم‌چنین روزانه می‌شود. هیپوکسمی مرتبط به OSAHS هم‌چنین آزادسازی پروتئین‌های فاز حاد و انواع اکسیژن فعال (reactive oxygen species) را تحریک می‌کند و در نتیجه سبب مقاومت به انسولین و لیپولیز شده و در نتیجه شرایط پیش‌التهابی و پروترومبتیک را تقویت می‌کند. تلاش تنفسی در مقابل مجرای هوایی مسدود سبب ایجاد نوسانات عظیم فشار منفی در داخل قفسه سینه شده و



شکل ۳۱۹-۲ A. آپنه انسدادی. ۳۰ ثانیه بدون جریان هوا داریم همان طور که در جریان فشار بینی (n.p.flow) و جریان حاصل از اندازه گیری ترمیستور (t.flow) دیده می شود. به وجود حرکت قفسه سینه - شکم که نشان دهنده تلاش تنفسی در مقابل مجرای هوایی مسدود است توجه کنید. **B.** آپنه مرکزی در یک بیمار با تنفس شین استوک به دلیل نارسایی احتقانی قلب. نوار صاف قفسه سینه - شکم نشان دهنده فقدان تلاش تنفسی حین آپنه مرکزی است. **C.** هیپوپنه. انسداد نسبی مجرای هوایی حلقی می تواند تهویه را محدود کرده و منجر به کاهش اشباع (میزان خفیف از حدود ۹۳٪ به ۹۰٪ در این بیمار) شود. **D.** تحریک ناشی از تلاش تنفسی (RERA). کاهش مختصر EEG، الکتروانسفالوگرام؛ EOG، الکترو-اکولوگرام؛ EKG، الکتروکاردیوگرام.

سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون و تعادل مایعات است. درمان OSAHS با فشار مثبت مداوم در مجاری هوایی (CPAP) در طول شب نشان داده که می تواند فشارخون سیار ۲۴ ساعته را کاهش دهد. از آنجایی که تأثیر کلی CPAP بر روی سطوح فشارخون نسبتاً کم است (حدود ۲ تا ۴ میلی متر جیوه)، پیشرفت بیش تری در میان بیماران با AHI و خواب آلودگی بالاتر مشاهده می شود.

بیماری های قلبی عروقی، مغزی عروقی و متابولیک در میان عواقب جدی OSAHS بر سلامتی، تأثیر آن بر عملکرد قلب و متابولیک می باشد. شواهد اپیدمیولوژیکی قوی نشان

پرهلود و افترالود قلبی را تغییر می دهد و منجر به تغییر شکل و کاهش عملکرد قلبی می شود. هیپوکسمی و عدم تعادل سمپاتیک - پاراسمپاتیک نیز می تواند تغییر شکل الکتریکی قلب و آسیب میوسیت ایجاد نماید.

فشارخون بالا (هیپرتانسیون) OSAHS می تواند منجر به افزایش فشارخون تا سطوح پیش هیپرتانسیون و هیپرتانسیون شود، و میزان شیوع الگوی non-dipping فشارخون در طول شب و متعاقباً خطر بروز هیپرتانسیون مقاوم را بیش تر کند. افزایش فشارخون به دلیل تقویت فعال سازی سیستم عصبی سمپاتیک و هم چنین تغییرات

است در خواب آلودگی نقش ایفا کند. بنابراین حتی بعد از درمان مهم است که بیمار را از لحاظ باقی ماندن خواب آلودگی کنترل کنیم و ضرورت درمان بهینه را ارزیابی کنیم، الگوهای خواب را بهبود بخشیم و سایر بیماری‌هایی که در خواب آلودگی دخیل هستند شناسایی نماییم.

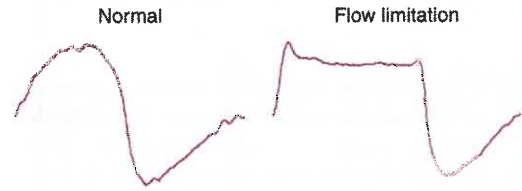
کیفیت زندگی و خلق کاهش کیفیت زندگی مربوط به سلامتی در بیماران OSAHS معمول است که این کاهش در زیرگروه‌های فیزیکی و سرزندگی فرد بیش‌ترین است. درمان با CAPA معمولاً منجر به پیشرفت در نتایج گزارش شده توسط بیماران می‌شود. افسردگی به ویژه علائم افسردگی سوماتیک (بی‌قراری، خستگی، افت انرژی) در OSAHS معمولاً گزارش می‌شود.

سندرم آپنه / هیپوپنه انسدادی خواب (OSAHS)

درمان

یک رویکرد جامع در درمان OSAHS لازم است تا عوامل خطر و بیماری‌های همراه به حداقل برسد. پزشک باید در مورد عوامل رفتاری و سبک زندگی بررسی کرده و مواردی را که مانند مدت خواب (۷ تا ۹ ساعت)، تنظیم الگوی خواب (با ساعت به خواب رفتن و بیداری مشابه در طول هفته)، تشویق بیمار به خودداری از به پشت خوابیدن، درمان آلرژی‌های بینی، افزایش فعالیت بدنی، حذف مصرف الکل در فاصله ۳ ساعت از به خواب رفتن، و کاهش استفاده از داروهای خواب‌آور. بیماران باید در مورد خودداری از رانندگی حین خواب آلودگی مشاوره داده شوند.

CPAP درمان استاندارد با بیش‌ترین شواهد مفید بودن است. CPAP از طریق ماسک بینی یا بینی دهان به عنوان یک ایمپلنت مکانیکی برای باز نگه داشتن مجرای هوایی به کار می‌رود و برقراری مجاری هوایی را در هنگام خواب مهیا می‌سازد. تنظیم مقدار CPAP در طول شب [که در آزمایشگاه یا خانه به وسیله خودکار تنظیم مقدار (autotitrating) انجام می‌شود] برای تعیین تنظیم فشار بهینه لازم است تا تعداد آپنه / هیپوپنه را در زمان خواب کاهش داده، تبادلات گازی را بهبود بخشیده و تحریکات را کاهش دهد. میزان تبعیت در درمان CPAP بسیار متفاوت است (متوسط ۵۰ تا ۸۰٪) و با



شکل ۳-۳۱۹ مثال کاهش جریان. الگوی جریان دمی در یک مجرای هوایی باز، گرد بوده و در وسط اوج می‌گیرد. در عوض مجرای هوایی نسبتاً مسدود یک اوج سریع نشان می‌دهد که به دنبال آن یک صاف شدن میان‌دمی دارد که نمایش‌دهنده ظاهر scooped-out است.

می‌دهد که OSAHS به طور چشمگیری خطر بیماری عروق کرونری، نارسایی قلبی با یا بدون کسر تخلیه‌ای (ejection fraction) کاهش یافته، آریتمی‌های دهلیزی و بطنی، بیماری آرترواسکلروزو شریان کرونری، استروک و دیابت را افزایش می‌دهد. با درمان OSAHS، تعدادی از مارکرهای خطر قلبی را کاهش می‌دهد، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد و از میزان عود فیبریلاسیون دهلیزی می‌کاهد و در کل در پیشرفت نتایج بیماران با بیماری قلبی عروقی فعال مؤثر است. کارآزمایی‌هایی در مقیاس بالا در راه است تا نقش درمان OSAHS را در کاهش میزان وقایع قلبی و در طولانی کردن بقای بیماران قلبی ارزیابی کند.

خواب آلودگی بیش از ۵۰٪ از بیماران با OSAHS متوسط تا شدید خواب آلودگی روزانه را گزارش کرده‌اند. بیماران مبتلا به سندرم OSAHS دو برابر خطر حوادث شغلی بیش‌تری دارند. افرادی که AHI‌های بالا دارند در تصادفات وسایل نقلیه موتوری هفت برابر بیش‌تر از افرادی هستند که AHI‌های طبیعی دارند. کارآزمایی‌های عینی یا پرسشنامه‌ها کمتر می‌کند. هرچند درجه بهبودی بسیار متفاوت است. خواب آلودگی باقی‌مانده ممکن است به دلایل مختلفی باشد از جمله درمان کمتر از مطلوب، زمان خواب نا کافی، سایر بیماری‌های خواب، یا آسیب هیپوکسیک مغزی در نواحی مرتبط به هوشیاری. بافت چربی احشایی (که مقدار آن در بیماران OSAHS افزایش می‌یابد) سیتوکین‌های سونمونوتیک (م. موادی اندوزن که خواب آلودگی را بیش‌تر کرده و باعث پیشبرد خواب می‌شوند) آزاد می‌کنند که ممکن

عوارض جانبی	عوارض جانبی فشار هوایی مثبت مداوم (CPAP) و درمان‌های با آن
احتقان بینی	فراهم کردن رطوبت گرم، تجویز سالین / اسپری‌های بینی استروئیدی
کلاستروفوبی	تغییر قرارگیری ماسک (نظیر تغییر به لوله بینی)، بهبود عاداتی (به عنوان مثال تمرین تنفس با CPAP حین بارداری)
دشواری بازدم	کاهش موقت فشار، فراهم کردن فشار مثبت دوسطی در مجاری هوایی
کبودی تیغه بینی	تغییر قرارگیری ماسک، فراهم کردن پدهای محافظ
اروفازی (aerophagia)	تجویر آنتی‌اسید

بسیار متفاوت است. و میزان موفقیت مشابه یا مقداری کمتر از درمان با ابزارهای دهانی است. جراحی مجرای فوقانی در OSAHS شدید و بیماران چاق تأثیر کمتری دارد. میزان موفقیت در جراحی چند مرحله‌ای (شامل بیش از یک محل / ساختار) که توسط یک جراح با تجربه انجام شود بیش تر خواهد بود البته انتخاب بیمار عامل مهمی بوده و براساس هدف‌گیری نواحی دخیل در عارضه برای جداسازی جراحی استوار است. جراحی bariatric (م. جراحی بخشی از دستگاه گوارش برای درمان چاقی شدید) نیز گزینه‌ای برای درمان بیماران چاق مبتلا به OSAHS است و می‌تواند در بهبود نه تنها OSAHS بلکه سایر مشکلات سلامتی مرتبط با چاقی مؤثر باشد. سایر اقداماتی که می‌تواند خرناس کشیدن را کاهش دهد ولی اثر کمی بر OSAHS دارد که شامل تزریق کام نرم (ایجاد سفتی)، سوزاندن رادیوفرکوئنتی، اوولوپالای توپلاستی به کمک لیزر، و ایمپلنت کامی است. اکسیژن کمکی می‌تواند اشباع اکسیژن را بهبود بخشد، ولی شواهد کمی از تأثیر آن بر علائم OSAHS یا AHI وجود دارد.

آپنه مرکزی خواب (CSA)

CSA از OSAHS شیوع کمتری دارد و می‌تواند به تنهایی یا به همراه وقایع انسدادی به صورت "آپنه مختلط" رخ دهد. CSA معمولاً به دلیل افزایش حساسیت به PCO_2 ایجاد می‌شود که منجر به یک الگوی تنفسی بی‌ثبات به صورت هیپرونتیلیاسیون با آپنه متناوب می‌شود. تأخیر طولانی گردش خون میان مویرگ‌های ریوی و گیرنده‌های شیمیایی کاروتید از علل دیگر است، لذا بیماران دارای نارسایی

حمایت یک گروه مراقبت سلامتی آموزش دیده که عوارض جانبی را یادآور می‌شوند ممکن است بهتر شود (جدول ۳-۳۱۹). علی‌رغم محدودیت‌های CPAP، مطالعات کنترل شده نشان‌دهنده تأثیر مفید آن بر فشارخون، هوشیاری، خلق و حساسیت به انسولین است. مطالعات کنترل نشده نیز نشان‌دهنده تأثیر مناسب آن بر نتایج قلبی عروقی، ضریب تخلیه‌ای قلب، عود فیبریلاسیون دهلی، و خطر مرگ‌ومیر است.

ابزار دهانی OSAHS با به جلو بردن فک تحتانی عمل می‌کند، بنابراین مجرای هوایی را با تغییر موقعیت آرواره تحتانی و به جلو کشیدن زبان باز می‌کند. این ابزار معمولاً زمانی بهتر عمل می‌کند که در جهت کارایی بیش تر برای بیمار تغییراتی یابد؛ برای رسیدن به بیش ترین سازگاری چندین هفته زمان لازم است. مطالعات بر روی تأثیر این ابزار کاهش $AHI \leq 50\%$ را در $\frac{2}{3}$ افراد نشان داده است، هرچند این اطلاعات به مقدار زیادی از بیماران با OSAHS خفیف به دست آمده است. عوارض جانبی این ابزار شامل درد مفصل تمپومندیولار و جابجایی دندان است. ابزار دهانی بیش تر در درمان بیماران OSAHS خفیف و بیمارانی که CPAP را تحمل نمی‌کنند استفاده می‌شود. هرچند از آنجایی که استفاده صحیح از ابزار دهانی، کاربرد صحیح CPAP را نیز افزایش می‌دهد ولی این ابزار هنوز برای استفاده در موارد شدید OSAHS تحت مطالعه است. جراحی مجرای هوایی فوقانی برای درمان OSAHS کمتر از CPAP مؤثر است و بیش تر برای بیماران با مشکل خرناس، OSAHS خفیف و در آن‌هایی که CPAP را تحمل نمی‌کنند استفاده می‌شود. اوولوپالای توپلاستی (عمل جراحی خروج زبان کوچک و حاشیه کام نرم) شایع ترین عمل جراحی بوده و نتایج آن

۳۳۰e

پیوند ریه

Elbert P. Trulock

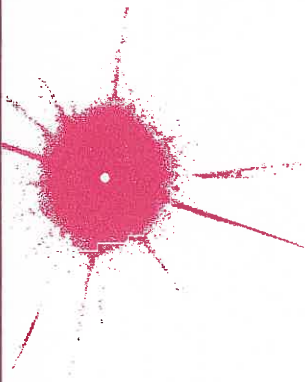
این فصل تنها به صورت کامپیوتری ارائه شده است، و بر روی DVD که همراه این کتاب است، موجود می‌باشد (همانند پزشکی الحاقی / هاریسون آنلاین) و کتاب الکترونیک "app" editions of HPIM 19e, (eBook)

پیوند ریه، یک روش درمانی برای بسیاری از بیماران مبتلا به مرحله پایانی بیماری‌های ریوی غیربدخیم است. د گیرندگان گزینش شده مناسب، پیوند ریه باعث طولانی شدن میزان بقا و بهبود کیفیت زندگی می‌شود. از سال ۱۹۸۵ بیش از ۴۰۰۰۰ مورد پیوند ریه گزارش شده است از سال ۲۰۰۹ بیش از ۳۰۰۰ پیوند سالانه ثبت شده است.

احتقانی قلب در خطر CSA هستند. در تأخیر طولانی، یک الگوی تنفسی فراز و فرود (crescendo decrescendo) به نام تنفس شین استوکس (cheyne-stokes) وجود دارد (شکل ۲B-۳۱۹). سایر عوامل خطر CSA شامل داروهای اپیوئیدی (که به نظر می‌رسد که تأثیر وابسته به دوز بر CSA دارد) و هیپوکسی (نظیر تنفس در ارتفاعات) است. در برخی افراد، CPAP به ویژه در فشارهای بالا به نظر می‌رسد آپنه مرکزی ایجاد کند؛ به این حالت آپنه کمپلکس خواب گفته می‌شود. به ندرت، CSA ممکن است به دلیل حساسیت شیمیایی خنثی ناشی از بیماری‌های مادرزادی (سندرم هیپوونتیلاسیون مرکزی مادرزادی) یا عوامل اکتسابی بروز کند. درمان با CSA دشوار بوده و به علل زمینه‌ای وابسته است. اطلاعات مختصری بیان می‌کند که اکسیژن کمکی می‌تواند تعدد آپنه‌های مرکزی را به ویژه در بیماران با هیپوکسی کاهش دهد. تنفس شین استوکس با درمان بهینه نارسایی قلبی و در برخی موارد با استفاده از CPAP با یا بدون اکسیژن کمکی درمان می‌شود. سروو - وئیلیسیون تطبیقی (Adaptive servoventilation)، یک شکل از حمایت تهویه‌ای است که به صورت دینامیک و فعال سطوح حمایتی دمی را در دوره‌های آپنه یا هیپوپنه تغییر داده، می‌تواند تغییرات گسترده PCO_2 را که آپنه مرکزی ایجاد می‌کند به حداقل برساند و می‌تواند در درمان CSA مفید باشد.

بخش چهارم

مراقبت‌های ویژه تنفسی



@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

۳۲۱

رویکرد به بیمار مبتلا به وضعیت بحرانی

John P. Kress, Jesse B. Hall

مراقبت از بیمارانی که در وضعیت‌های بحرانی هستند، مستلزم آگاهی کامل از پاتوفیزیولوژی بوده و در ابتدا، معطوف به احیای کسانی است که در بحرانی‌ترین وضعیت فیزیولوژیک قرار دارند. فرایند احیا اغلب سریع و به طور زودرس و بدون آگاهی از جزئیات مشکلات طبی مزمن بیمار انجام می‌گیرد. در همین حین که پایدارسازی فیزیولوژیک بیمار انجام می‌شود، متخصصین مراقبت‌های بحرانی تلاش می‌کنند تا اطلاعات مهمی را در رابطه با وضعیت طبی زمینه‌ای بیمار گردآوری نموده و ارزیابی وضعیت فیزیولوژیک فعلی بیمار را تکمیل کنند. برای ارزیابی دقیق پاتوفیزیولوژی و نیز درمان نارسایی ارگان‌ها، ابزارهای فراوانی در اختیار متخصصین مراقبت‌های بحرانی است؛ این مسأله فرصتی را برای تشخیص و درمان بیماری زمینه‌ای در بیماران پدیدار شده فراهم می‌آورد. در حقیقت، بهره‌گیری از مداخلات تهاجمی، مانند تهویه مکانیکی و درمان جایگزینی کلیه^۱ در ICU امری عادی است. آگاهی از خطرات و منافع این مداخلات شدید و اغلب تهاجمی، برای اطمینان یافتن از کسب بهترین نتیجه حیاتی است. با این حال، این متخصصین باید بدانند که چه زمانی شانس بهبود بیمار اندک یا صفر بوده و در این شرایط به بیمار در حال مرگ و همراهان وی مشاوره و تسلی بدهند. پزشکان مراقبت‌های بحرانی اغلب بایستی در مواردی که بهبود بیماری زمینه‌ای غیرممکن است، اهداف خود را از احیا و معالجه بیمار به تسکین و تسلی دادن به بیمار معطوف نمایند.

ارزیابی شدت بیماری

در ICU اغلب شدت بیماری درجه‌بندی می‌گردد. سیستم‌های زیادی برای درجه‌بندی شدت بیماری^۲ (SOI) ابداع شده و طی سه دهه اخیر اعتبارشان به تأیید رسیده

است. اگرچه این سیستم‌ها به عنوان ابزارهایی جهت ارزیابی بیمارانی که دچار وضعیت بحرانی هستند، ابداع گردیده‌اند، اما فایده آنها در پیشگویی پیامد بیماران روشن نیست. سیستم‌های نمره‌بندی شدت بیماری برای تعیین آن دسته از بیمارانی که وضعیت بحرانی دارند، حائز اهمیت هستند. به این ترتیب، امکان مقایسه مؤثر بیمارانی که در کارآزمایی‌های بالینی شرکت می‌کنند فراهم می‌شود. برای اطمینان از واقعی بودن مزیت ادعا شده یک درمان، پژوهشگران باید اطمینان حاصل کنند که گروه‌های مختلف شرکت کننده در یک کارآزمایی بالینی، از لحاظ شدت بیماری مشابه یکدیگر هستند. نمره‌بندی SOI در هدایت سیاست‌های اجرایی بیمارستان‌ها نیز مفید می‌باشند. با توجه به این سیستم‌های نمره‌بندی، می‌توان تخصیص منابع بیمارستانی (مانند خدمات پرستاری و مراقبت‌های فرعی) را به نحو مطلوب انجام داد. سیستم‌های نمره‌بندی SOI می‌توانند به ارزیابی کیفیت مراقبت‌های ICU در طول درمان نیز کمک کنند. اعتبار سیستم‌های نمره‌بندی بر این مبنا استوارند که افزایش سن، وجود بیماری‌های زمینه‌ای مزمن، و افزایش شدت انحراف از فیزیولوژی نرمال با افزایش نرخ مرگ و میر همراه هستند. همه سیستم‌های نمره‌بندی SOI که در حال حاضر وجود دارند، از مطالعه بیمارانی که قبلاً در ICU بستری بوده‌اند، استخراج شده‌اند. سیستم‌های نمره‌بندی SOI برای پیش‌بینی بقای بیماران قابل استفاده نیست. هیچ سیستم نمره‌بندی که بر مدیریت تصمیم‌گیری پزشکان براساس مشخصه‌های مورد نظر برای بستری در ICU مؤثر باشد وجود ندارد، هرچند این ساختار و مدل به وجود آمده است. بنابراین استفاده از سیستم نمره‌بندی SOI برای مدیریت درمان و تصمیم‌گیری بالینی در حال حاضر توصیه نمی‌شود. در عوض، این موارد باید به عنوان منبع مهمی از اطلاعات به عنوان مکمل در تصمیم‌گیری بالینی در حضور بیمار مورد استفاده قرار گیرد.

در حال حاضر، رایج‌ترین سیستم‌های نمره‌بندی، سیستم APACHE^۳ (ارزیابی شرایط فیزیولوژیک حاد و وضع سلامت مزمن) و سیستم SAPS^۴ (نمره ساده شده

1. renal replacement therapy
2. severity of illness
3. acute physiology and chronic health evaluation
4. simplified acute physiology score

وضعیت فیزیولوژیک حاد) هستند.

سیستم نمره بندی APACHE II

این سیستم، رایج ترین سیستم نمره بندی SOI در آمریکای شمالی است. سن، نوع پذیرش ICU (پذیرش پس از جراحی الکتیو در مقابل پذیرش به دنبال علل غیرجراحی یا پس از جراحی اورژانس)، وجود یک مشکل سلامتی مزمن، و ۱۲ متغیر فیزیولوژیک (شدیدترین ناهنجاری هر متغیر در ۲۴ ساعت نخست پذیرش در ICU) برای استخراج امتیاز مورد استفاده قرار می گیرند. پیشگویی نرخ مرگ و میر بیمارستانی از طریق فرمولی محاسبه می شود که در آن موارد زیر به حساب می آیند: نمره APACHE II، نیاز به جراحی اورژانس، و رده تشخیصی مختص بیماری (جدول ۱-۳۲۱). ارتباط بین نمره APACHE II و مرگ و میر در شکل ۱-۳۲۱ نشان داده شده است. نسخه های روزآمد سیستم نمره بندی APACHE (APACHE III و APACHE IV) نیز منتشر شده اند.

سیستم نمره بندی SAPS

سیستم نمره دهی SAPS II (که در اروپا از ایالات متحده رواج بیشتری دارد) طبق الگویی شبیه سیستم APACHE استخراج می شود. این سیستم برای بیماری ها اختصاصی نیست، اما در عوض دربر گیرنده سه متغیر مربوط به بیماری های زمینه ای (AIDS، سرطان متاستاتیک، و بدخیمی های خونی) می باشد. SAPS3 که از یک فرصت h-۱ به جای h-۲۴ برای اندازه گیری اختلالات فیزیولوژیک استفاده می کند در سال ۲۰۰۵ ایجاد شده است.

شوگ

(فصل ۳۲۴ را نیز ببینید)

ارزیابی اولیه

شوگ یک وضعیت شایع بوده و ضروری است بیمار مبتلا به آن در ICU بستری شود؛ شوگ ممکن است در حین مراقبت های بحرانی بروز کند. تعریف شوگ از این قرار است: وجود هیپوپرفوزیون چنددستگاهی ارگان های انتهایی.

شاخصه های بالینی شوگ عبارتند از: کاهش فشار متوسط شریانی (MAP)، تاکی کاردی، تاکی پنه، سرد بودن پوست و اندام ها، تغییر حاد وضعیت هشیاری، و الیگوری. هیپوتانسیون معمولاً (اما نه همیشه) وجود دارد. نتیجه نهایی هیپوپرفوزیون چندارگانی، هیپوکسی بافتی است که اغلب به صورت اسیدوز لاکتیک تظاهر می کند. از آن جایی که فشار متوسط شریانی محصول برون ده قلبی و مقاومت عروق سیستمیک است، کاهش فشارخون می تواند ناشی از کاهش برون ده قلبی و/یا کاهش مقاومت عروق سیستمیک باشد. به این ترتیب، ارزیابی اولیه بیمار دچار افت فشارخون شامل ارزیابی کفایت برون ده قلبی است (شکل ۲-۳۲۱). شواهد بالینی کاهش برون ده قلبی عبارتند از باریک شدن فشار نبض (شاخصی که با حجم ضربه ای در ارتباط است) و سرد بودن اندام ها همراه با تأخیر در پر شدن مجدد مویرگ ها^۱. نشانه های افزایش برون ده قلبی شامل موارد زیر هستند: پهن شدن فشار نبض (به ویژه همراه با کاهش فشار دیاستولی)، گرم بودن اندام ها همراه با نبض های جهنده، و سریع بودن پر شدن مجدد مویرگ ها. چنانچه در یک بیمار، نشانه های افزایش برون ده قلبی دیده شود، می توان این گونه نتیجه گیری کرد که کاهش فشارخون، ناشی از کاهش مقاومت رگ های سیستمیک است.

در افراد دچار افت فشار خون که دارای نشانه های کاهش برون ده قلبی هستند، مناسب است که وضعیت حجم داخل عروقی و قلبی ارزیابی گردد. در شرح حال آن دسته از بیماران دچار افت فشارخون که حجم داخل عروقی آنها کاهش یافته است، ممکن است مواردی دال بر خونریزی یا سایر علل از دست رفتن حجم (مانند استفراغ، اسهال و پلی اوری) دیده شود. در این دسته از بیماران ممکن است فشار ورید ژوگولار (JVP) کاهش یابد، اگرچه تغییر فشار دهلیز راست به عنوان تابعی از تنفس خودبخودی، بهتر می تواند پاسخدهی به مایعات را پیشگویی کند (شکل ۳-۳۲۱). بیمارانی که دچار شوگ پاسخ دهنده به مایع (به عبارتی شوگ هیپوولمیک) هستند نیز ممکن است در طول تهریه مکانیکی با فشار مثبت، تغییر بزرگی را در فشار نبض (به عنوان تابعی از تنفس) نشان دهند (شکل ۴-۳۲۱). آن دسته از بیماران دچار افت فشارخون که حجم داخل عروقی آنها افزایش یافته

1. delayed capillary refill

فصل ۳۲۱

رویکرد به بیمار مبتلا به وضعیت بحرانی

[illegible]

جدول ۱-۳۲۱ محاسبه نمره APACHE II ^۱ (ادامه)		ملاحظات مربوط به سن و بیماری‌های مزمن به عنوان بخشی از سیستم APACH II	
سن (سال)	نمره		
<۴۵	۰		
۴۵-۵۴	۲		
۵۵-۶۴	۳		
۶۵-۷۴	۵		
≥۷۵	۶		
سابقه بیماری‌های مزمن			
عدم وجود سابقه بیماری‌های مزمن	۰		
بیمار پس از جراحی الکتیو پذیرش شده است	۲		
بیمار پس از جراحی اورژانس، یا به عللی به جز جراحی الکتیو پذیرش شده است	۵		

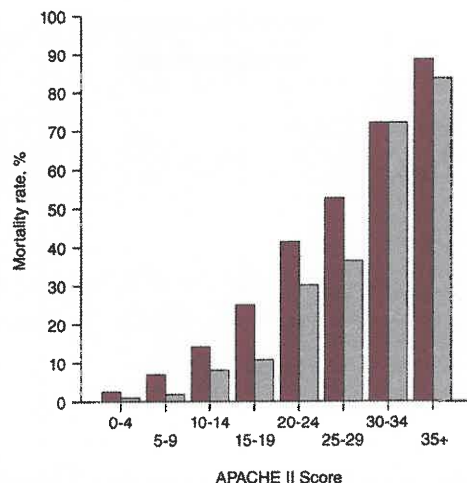
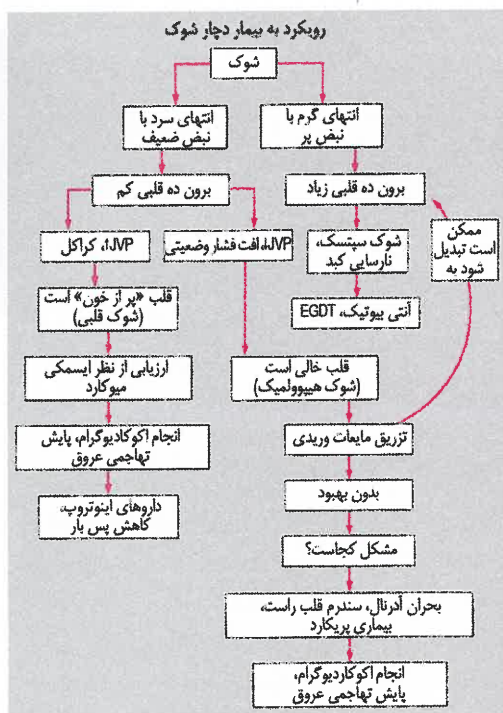
۱- نمره APACHE II حاصل جمع نمره فیزیولوژی حاد (نشانه‌های حیاتی، اکسیژناسیون، آزمون‌های آزمایشگاهی)، نمره مربوط به GCS و نمره مربوط به سن و بیماری‌های مزمن است. باید از بدترین مقادیری که در طول ۲۴ ساعت نخست پس از پذیرش در ICU مشاهده می‌شود، استفاده کرد.

۲- نمره کمای گلاسکو (GCS): نمره بازکردن چشم‌ها + نمره کلامی (پنویه یا غیرپنویه) + نمره حرکتی.

۳- برای بخش سیستم GCS، بیمار باید برای محاسبه امتیاز، نمره GCS را از عدد ۱۵ کم کرد.

۴- بیماری‌های مزمن: کبد، سیروز همراه با هیپرتانسیون پورت یا انسفالوپاتی؛ قلبی - عروقی، آخرین کلاس IV (در زمان استراحت یا با حداقل فعالیت)؛ ریه، هیپرکاپنی یا هیپوکسمی مزمن، پلی‌سپتی، وابستگی به ونتیلاتور؛ کلیه، همودیالیز یا دیالیز صفاقی مزمن؛ ایمنی، نقص ایمنی.

توجه: ۲ (A-e)DO_۲، اختلاف اکسیژن آلوئولی - شریانی، WBC، گلبول سفید خون.



شکل ۳۲۱-۱ منحنی بقای APACHE II. آبی: بدون عمل جراحی؛ سبز: پس از عمل جراحی.

و دچار اختلال کارکرد قلب هستند ممکن است در معاینه بالینی دارای گالوپ‌های S_3 و/یا S_4 JVP برجسته، ادم اندام‌ها و کراکل در سمع ریه باشند. در رادیوگرافی قفسه سینه ممکن است بزرگی قلب، پهن شدن پایک (pedicle) عروقی، خطوط Kerley B و ادم ریه دیده شود. ممکن است درد قفسه سینه و تغییرات الکتروکاردیوگرافیک سازگار با ایسکمی جلب توجه کنند (فصل ۳۲۶).

در آن دسته از بیماران دچار افت فشارخون که دارای شواهد بالینی افزایش برون‌ده قلب هستند، جستجوی علل کاهش مقاومت عروق سیستمیک منطقی به نظر می‌رسد. شایع‌ترین علت افت فشارخون همراه با برون‌ده بالای قلبی سپسیس است (فصل ۳۲۵) علل دیگر عبارتند از: نارسای کبد، پانکراتیت شدید، سوختگی و سایر تروماهایی که باعث بروز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)، می‌شوند، آنافیلاکسی، تیروتوکسیکوز، و شنت‌های شریانی - وریدی محیطی.

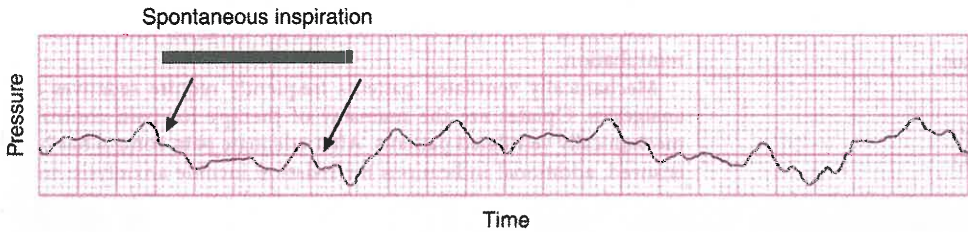
به طور خلاصه شایع‌ترین گروه‌های شوک عبارتند از: شوک‌های هیپوولمیک، شوک‌های کاردیوژنیک، شوک همراه با برون‌ده قلبی بالا و کاهش مقاومت عروق سیستمیک (هیپوتانسیون با برون‌ده بالا). این گروه‌ها ممکن است همپوشانی داشته و به طور همزمان روی دهند (مثلاً شوک هیپوولمیک همراه با شوک سپتیک).

شکل ۳۲۱-۲ رویکرد به بیماری که در شوک است. EGDT: درمان زودرس هدفمند؛ JVP: فشار ورید ژوگولار.

ارزیابی اولیه بیمارانی که در شوک به سر می‌برند، بایستی تنها چند دقیقه طول بکشد. مهم است که احیای زودهنگام و تهاجمی براساس ارزیابی اولیه آغاز شود، زیرا شروع سریع فرایند احیا در شوک‌های سپتیک و کاردیوژنیک می‌تواند بقا را بهبود بخشد. چنانچه داده‌های ارزیابی اولیه در کنار بستر بیمار، مبهم یا گیج‌کننده باشند، ارزیابی‌های عینی بیشتر (مانند الکتروکاردیوگرافی و/یا پایش عروقی تهاجمی) می‌تواند مفید باشد. هدف احیای زودهنگام، برقراری مجدد پرفوزیون بافتی کافی به منظور پیشگیری یا به حداقل رساندن آسیب ارگان‌های انتهایی است.

حمایت تنهویه‌ای مکانیکی

(فصل ۳۲۳ را نیز ببینید). در طول احیای بیمارانی که در شوک به سر می‌برند، باید از اصول ACLS پیروی نمود. از آنجایی که این بیماران ممکن است قادر به محافظت از راه‌های

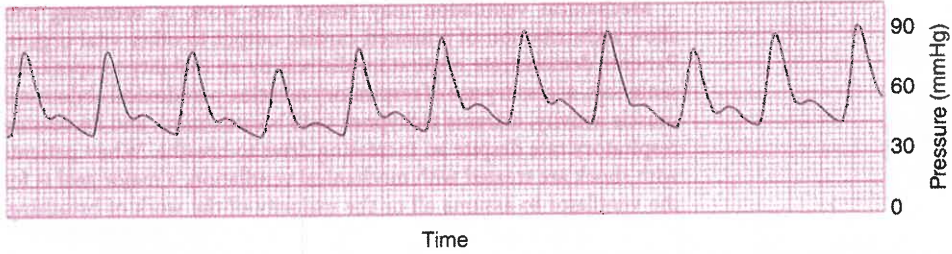


شکل ۳-۳۲۱ تغییر فشار دهلیز راست در طول تنفس خودبخودی در بیماری که دچار شوک شده و برون‌ده قلبی وی در پاسخ به تجویز مایعات داخل سیاهرگی افزایش یافته است. فشار دهلیز راست از ۷mmHg به ۴mmHg کاهش می‌یابد. نوار افقی نشانگر زمان تنفس خودبخودی است.

اسیدوز لاکتیک همراه است. نشانه‌های دیسترس تنفسی با شماری از نشانه‌های بالینی همراه است، از جمله: ناتوانی در گفتن جمله‌های کامل، استفاده از ماهیچه‌های فرعی تنفسی، فعالیت متناقض (paradoxical) ماهیچه‌های شکمی، تاکی‌پنه شدید (بیش از ۴۰ تنفس در دقیقه) و کاهش دفعات نفس کشیدن علی‌رغم افزایش درایو تنفسی. زمانی که بیماران دچار شوک، تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرند، هدف اصلی در زمان تنظیم ونتیلاتور این است که تمام یا بخش بزرگی از کار تنفسی، بر دوش دستگاه باشد و به این ترتیب، حالتی ایجاد شود که کار ماهیچه‌های تنفسی به حداقل برسد. با برقراری تهویه مکانیکی در شوک، کاهش بیش از پیش فشار متوسط شریانی (MAP) دیده می‌شود. علت این پدیده، کاهش بازگشت وریدی به دنبال تهویه با فشار مثبت، کاهش ترشح کاته‌کول‌آمین‌های درون‌زاد در پی برطرف‌شدن استرس ناشی از نارسایی تنفسی، و اثر داروهای استفاده شده برای تسهیل لوله‌گذاری درون نایی (مانند پروپونول و اوپیئیدها) می‌باشد؛ همه موارد بالا می‌توانند منجر به افت فشار خون شوند. به این ترتیب، پس از لوله‌گذاری درون نایی و تهویه با فشار مثبت باید انتظار داشت که فشار خون افت کند. بسیاری از این بیماران، دارای یک جزء هیپوولمی هم هستند که ممکن است به تجویز مایعات داخل وریدی پاسخ دهد. در **شکل ۲-۳۲۱** به طور خلاصه، تشخیص و درمان گونه‌های مختلف شوک ذکر شده است. برای به دست‌آوردن اطلاعات بیشتر در مورد گونه‌های مختلف شوک، **فصول ۳۲۴، ۳۲۵ و ۳۲۶** را ببینید.

هوایی خود نباشند، ارزیابی اولیه راه‌های هوایی بیمارانی که در شوک به سر می‌برند در هنگام احیا، ضروری است. لوله‌گذاری سریع و تهویه مکانیکی اغلب لازم است. علل انجام لوله‌گذاری داخل نای و تهویه مکانیکی شامل نارسایی تنفسی هیپوکسمیک حاد و نارسایی تهویه‌ای هستند که در بسیاری از موارد همراه با شوک دیده می‌شوند. نارسایی تنفسی هیپوکسمیک حاد ممکن است در بیماران مبتلا به شوک کاردیوژنیک و ادم ریوی (**فصل ۳۲۶**) و نیز در افراد مبتلا به شوک سپتیک همراه با پنومونی یا سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) بروز کند (**فصول ۳۲۲ و ۳۲۵**). نارسایی تهویه‌ای اغلب در نتیجه افزایش بار (load) دستگاه تنفسی بروز می‌نماید. این بار ممکن است به شکل اسیدوز متابولیک حاد (اغلب اسیدوز لاکتیک) یا کاهش کمپلینانس ریه‌ها (ریه‌های "سفت") در نتیجه ادم ریه وجود داشته باشد. خورسانی کافی به ماهیچه‌های تنفسی در زمینه شوک، می‌تواند دلیل دیگری برای لوله‌گذاری سریع و تهویه مکانیکی باشد. در حالت طبیعی، ماهیچه‌های تنفسی درصد بسیار کمی از برون‌ده قلبی را دریافت می‌کنند. با این حال در بیمارانی که در شوک به سر برده و بنا به دلایلی که در بالا ذکر شد دچار دیسترس تنفسی هستند، درصدی از برون‌ده قلب که به ماهیچه‌های تنفسی می‌رسد ممکن است به میزان ده برابر یا بیشتر افزایش یابد. تولید اسید لاکتیک به دنبال فعالیت نه چندان مؤثر ماهیچه‌های تنفسی، بار تهویه‌ای را بیش از پیش افزایش می‌دهد.

تهویه مکانیکی می‌تواند کارکرد تنفسی بیمار را بهبود بخشد و امکان توزیع دوباره برون‌ده قلبی محدود بیمار در بین اعضای حیاتی دیگر را فراهم کند؛ این امر با بهبود



شکل ۴-۳۲۱ تغییر فشار نبض در طول تهویه مکانیکی در بیماری که دچار شوک شده و برون‌ده قلبی وی در پاسخ به تجویز مایعات درون سیاهرگی افزایش یافته است. فشار نبض (فشار سیستولی منهای فشار دیاستولی) در یک بیمار مبتلا به شوک سپتیک، در طول تهویه مکانیکی تغییر می‌کند.

نارسای تنفسی

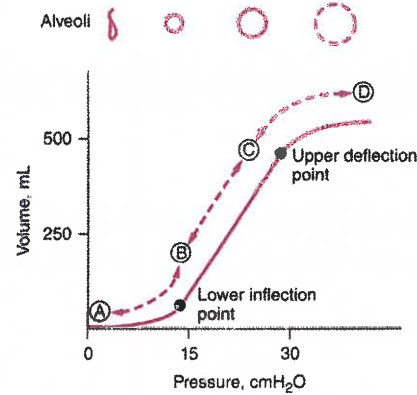
نارسای تنفسی یکی از شایع‌ترین دلایل بستری بیماران در ICU است. در برخی ICUها، بیشتر یا مساوی ۷۵٪ بیماران، در طول اقامت خود نیاز به تهویه مکانیکی پیدا می‌کنند. نارسای تنفسی را می‌توان براساس اختلال‌های پاتوفیزیولوژیک در عملکرد تنفسی تقسیم‌بندی کرد.

نوع I، یا نارسای تنفسی هیپوکسمیک حاد

این نوع زمانی رخ می‌دهد که فضای حبابچه‌ها پر شده و در نتیجه شنت داخل ریوی برقرار شود. پرشدگی حبابچه‌ها ممکن است در اثر خیز ریوی، پنومونی، یا خونریزی حبابچه‌ای باشد. خیز ریوی در دو حالت رخ می‌دهد: (۱) افزایش فشار عروق کوچک ریه مثلاً در نارسای قلب یا اضافه بار حجم داخل عروقی، (۲) ARDS («خیز ریوی کم‌فشار»، فصل ۳۲۲). این سندرم با شروع حاد ≥ ۱ هفته کدورت‌های دوطرفه در تصویربرداری قفسه سینه که به طور کامل نمی‌توان با نارسای قلبی یا افزایش حجم مایع توجیه نمود و شانت فیزیولوژیک نیازمند فشار انتهایی بازدمی مثبت (PEEP) تعریف می‌شود. نوع I نارسای تنفسی در شرایط بالینی، شامل سپسیس، آسیب‌رسانیون معدی، پنومونی، غرق‌شدگی، تزریق مکرر خون، و پانکراتیت رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به ARDS در قدیم بسیار بالا بود (۷۰-۵۰٪)، اما تغییرات اخیر در راهکارهای درمان با دستگاه تهویه، مرگ و میر را به حدود ۳۰٪ رسانده است.

از سال‌ها قبل، پزشکان به این نکته ظنین بودند که مبادا تهویه مکانیکی بیماران مبتلا به آسیب حاد ریوی و ARDS،

آسیب ریه را گسترش دهد. کلاپس و بازگشایی چرخه‌ای حبابچه‌ها ممکن است تا حدی این فرایند را توجیه کند. همانطور که در **شکل ۵-۳۲۱** مشهود است، رابطه فشار - حجم ریه در ARDS به صورت خطی نیست. حبابچه‌ها ممکن است در حجم‌های بسیار کم ریه کلاپس کنند (فروبخوابند). مطالعات حیوانی حاکی از آن است که کشیدگی و اتساع بیش از حد حبابچه‌های آسیب‌دیده در هنگام تهویه مکانیکی می‌تواند آسیب ریه را تشدید کند. نگرانی از اتساع بیش از حد حبابچه‌ها (که به آسیب دیدگی حجمی^۱ ناشی از ونیتلاتور معروف است) باعث شد یک کارآزمایی چندمرکزی، تصادفی شده و آینده‌نگر انجام گیرد تا شیوه سنتی تهویه مکانیکی برای آسیب‌دیدگی حاد ریه و ARDS (حجم جاری زیاد معادل ۱۲ mL به ازای هر کیلوگرم وزن مطلوب بدن)، با شیوه حجم جاری کم (۶ mL به ازای هر کیلوگرم وزن مطلوب بدن) مورد مقایسه گیرد. این مطالعه نشان داد در گروهی که حجم جاری کم گرفتند میزان مرگ‌ومیر به طور چشمگیری کاهش یافت (مرگ‌ومیر ۳۹٫۸٪ در حجم جاری زیاد در مقایسه با ۳۱٪ در حجم جاری کم). این ثابت می‌کند که شیوه تهویه مکانیکی می‌تواند بر فرجام این بیماران اثر بگذارد. به علاوه، در آسیب حاد ریوی و ARDS، در «محافظه کاری در تجویز مایعات» و حفظ CVP (فشار ورید مرکزی) یا PCWP (فشار گوه‌ای مویرگ ریوی) در حد نسبتاً پایین، مقایسه با «آزاد گذاشتن مایعات» (CVP یا PCWP نسبتاً بالا) می‌تواند نیاز به روزهای تهویه مکانیکی را کم کند.



شکل ۵-۳۲۱ رابطه فشار - حجم ریه بیماران مبتلا به ARDS. در پایین‌ترین نقطه منحنی زیرین، آلئول‌های روی هم خوابیده، کم‌کم باز می‌شوند، و اتساع پذیری ریه تغییر می‌کند. در بالاترین نقطه منحنی، آلئول‌ها بیش از حد متسع شده‌اند. شکل و اندازه آلئول‌ها در بالا نمایش داده شده است.

بازدمی مثبت درونی [PEEP خودی]، (۳) افزایش بار به دلیل کاهش اتساع پذیری قفسه سینه (مانند پنوموتوراکس، تجمع مایع در جنب، اتساع شکم)، و (۴) افزایش بار به دلیل افزایش نیاز به تهویه دقیقه‌ای (مانند آمبولی ریوی همراه با افزایش فضای مرده، سپسیس).

اساس درمان نارسایی تنفسی نوع II، رفع و رجوع علل زمینه‌ساز نارسایی تهویه‌ای است. اغلب با استفاده از تهویه مکانیکی غیرتهاجمی با فشار مثبت با بهره‌گیری از ونتیلاتور مکانیکی همراه با ماسک صورت یا ماسک بینی، بدون لوله گذاری درون نای، می‌توان وضعیت این بیماران را تثبیت کرد. این رویکرد برای درمان بیمارانی که دچار تشدید علائم بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) می‌شوند مفید است. تهویه غیرتهاجمی، در سایر انواع نارسایی تنفسی نوع II کمتر امتحان شده است، اما اگر موارد منع استفاده (ناپایداری همودینامیک، ناتوانی از حفظ راه هوایی، ایست تنفسی) وجود نداشته باشد، می‌توان از این روش استفاده کرد.

نارسایی تنفسی نوع III

این نوع نارسایی تنفسی در اثر اتلکتازی ریه رخ می‌دهد. از آنجا که بروز اتلکتازی در دوره پس از جراحی شایع است آن را نارسایی تنفسی حوالی جراحی هم می‌گویند. بعد از بیهوشی عمومی، کاهش ظرفیت باقیمانده عملکردی (FRC) موجب کلاپس بخش‌های اتکایی ریه می‌شود. این اتلکتازی را می‌توان با تغییر مکرر وضعیت بدن، فیزیوتراپی تنفسی، وضعیت بدنی قائم، و درمان قاطعانه درد شکمی و یا درد محل برش، درمان کرد. از تهویه غیرتهاجمی با فشار مثبت می‌توان برای از بین بردن اتلکتازی ناحیه‌ای استفاده کرد.

نارسایی تنفسی نوع IV

این شکل از نارسایی به دلیل کاهش خونرسانی عضلات تنفسی در موارد شوک رخ می‌دهد. به طور طبیعی عضلات تنفسی کمتر از ۵٪ برون‌ده قلبی و O_2 تام را مصرف می‌کنند. بیمارانی که دچار شوک می‌شوند اغلب گرفتار زجر تنفسی به دلیل خیز ریوی (مثلاً، بیماری که دچار شوک کاردیوژنیک می‌شود)، اسیدوز لاکتیک و کم‌خونی می‌شوند. در این شرایط، ۴۰٪ از برون‌ده قلبی ممکن است وارد عضلات تنفسی شود. لوله گذاری نای و تهویه مکانیکی می‌تواند در مدتی که شوک درمان می‌شود توزیع برون‌ده قلبی را تغییر داده و آن را از

نارسایی تنفسی نوع II

این نوع نارسایی در نتیجه هیپونتیلیاسیون حبابچه‌ای رخ داده و موجب عدم دفع مؤثر دی‌اکسیدکربن می‌گردد. مکانیسم‌های ایجاد این نوع نارسایی تنفسی به انواع زیر طبقه‌بندی می‌شوند: (۱) نقص در رانۀ (drive) تنفسی دستگاه عصبی مرکزی، (۲) نقص در عملکرد و قدرت عصبی عضلانی دستگاه تنفسی، و (۳) افزایش بار دستگاه تنفسی. علل کاهش رانۀ تنفسی در CNS عبارت است از بیش مصرف دارویی، آسیب دیدگی ساقۀ مغز، اختلال تنفس در خواب، و کم‌کاری تیروئید. کاهش قدرت عصبی - عضلانی می‌تواند به علت نقص در انتقال عصبی - عضلانی (مثل میاستنی گراویس، سندرم گیلن‌باره، اسکروز جانبی آمیوتروفیک، آسیب دیدگی عصب فرنیک)، یا ضعف عضلۀ تنفسی (مانند میوپاتی، اختلال‌های الکترولیتی، و خستگی) باشد.

افزایش بار دستگاه تنفسی را می‌توان به انواع زیر طبقه‌بندی کرد: (۱) افزایش بار مقاومتی (مانند برونکواسپاسم)، (۲) افزایش بار به دلیل کاهش اتساع پذیری ریه (مانند خیز حبابچه‌ای، اتلکتازی، افزایش فشار پایان

عضلات تنفسی دور کرده و به اعضای حیاتی بازگرداند.

مراقبت از بیماری که تحت تهویه مکانیکی است

(فصل ۳۲۳ را نیز ببینید). به همان اندازه که شناخت کامل پاتوفیزیولوژی نارسایی تنفسی برای مراقبت بهینه از بیمار ضروری است، تشخیص آمادگی بیمار برای جدا شدن از دستگاه تهویه نیز مهم است. پژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند که آزمایش روزانه بیماران از نظر تنفس خودبخودی می‌تواند به تشخیص افراد آماده برای جدا شدن از دستگاه کمک کند. به این ترتیب، همه افراد انتوبه‌ای که تحت تهویه مکانیکی قرار دارند، باید مورد غربالگری روزانه از نظر کارکرد تنفسی قرار گیرند. چنانچه اکسیژناسیون از وضعیت پایداری برخوردار باشد (به عبارتی، $PaO_2/FiO_2 > 200$ و $PEEP \leq 5 \text{ cmH}_2O$ باشد)، رفلکس‌های مجاری هوایی و سرفه طبیعی باشد، و هیچ داروی آرامبخش یا تنگ‌کننده عروقی تجویز نشده باشد، بیمار آزمون غربالگری را پاس کرده و باید تحت آزمایش تنفس خودبخودی قرار گیرد. این آزمایش شامل دوره‌ای از تنفس از طریق لوله درون نایی، بدون حمایت ونتیلاتور [هم می‌توان از فشار مثبت و مداوم مجاری هوایی (CPAP) به میزان 5 cmH_2O استفاده کرد و هم از سیستم تنفس با قطعه T باز^۱ بهره گرفت] به مدت ۱۲۰-۳۰ دقیقه می‌باشد. آزمایش تنفس خودبخودی در صورتی شکست خورده تلقی شده و متوقف می‌شود که هر یک از موارد زیر روی دهد: (۱) تعداد دفعات تنفس به مدت بیش از ۵ دقیقه، بیش از ۳۵ بار در دقیقه باشد، (۲) اشباع O_2 زیر ۹۰ درصد، (۳) ضربان قلب بیش از ۱۴۰ بار در دقیقه یا ۲۰ درصد افزایش یا کاهش نسبت به حد پایه، (۴) فشارخون سیستولی زیر 90 mmHg یا بالای 180 mmHg ، (۵) افزایش اضطراب یا تعریق. چنانچه در پایان آزمون تنفس خودبخودی، نسبت تعداد تنفس و حجم جاری به لیتر (f/V_T) زیر ۱۰۵ باشد، بیمار را می‌توان از دستگاه جدا کرد. این قبیل رویکردهای مبتنی بر پروتکل می‌توانند اثر مهمی بر طول مدت تهویه مکانیکی و ماندن فرد در ICU داشته باشند. با وجود بهره‌گیری از این رویکردهای دقیق برای تصمیم‌گیری در مورد جدا کردن بیمار از تهویه مکانیکی، تا ۱۰ درصد از بیماران پس از جدا شدن از دستگاه دچار دیسترس تنفسی

شده و ممکن است دوباره نیاز به تهویه مکانیکی پیدا کنند. بسیاری از این بیماران، نیاز به لوله‌گذاری دوباره خواهند داشت. استفاده از تهویه غیرتهاجمی در بیمارانی که خارج کردن لوله در آنها با شکست مواجه می‌شود، نسبت به لوله‌گذاری مجدد فوری با پیامدهای بدتری همراه است. بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی هستند، اغلب نیاز به داروهای آرامبخش و ضد درد دارند. اوپیوئیدها سنگ‌بنای کنترل درد در این بیماران هستند. پس از اطمینان از کنترل کافی درد، دیگر اندیکاسیون‌های تجویز داروهای آرامبخش به بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی هستند عبارتند از: درمان تنگی نفس سوپراکتیو؛ از بین بردن اضطراب؛ سایکوز؛ آسان‌سازی مراقبت‌های پرستاری؛ کاهش فعالیت بیش از حد اتونوم، که می‌تواند زمینه‌ساز ایسکمی میوکارد باشد؛ و کاهش مصرف اکسیژن (VO_2).

گاه برای تسهیل تهویه مکانیکی در بیمارانی که علی‌رغم تجویز مقادیر مناسب داروهای آرامبخش، دچار عدم انطباق^۲ شدید با دستگاه تهویه هستند، نیاز به تجویز داروهای بلوک‌کننده عصبی-عضلانی می‌باشد. بهره‌گیری از این داروها می‌تواند منجر به ضعف درازمدت شود (نوعی میوپاتی که به نام "سندرم پس از پارالیز" شناخته می‌شود). به همین خاطر، داروهای نامبرده اغلب به عنوان آخرین راه و در مواقعی که تجویز تهاجمی (aggressive) داروهای آرامبخش با شکست روبرو می‌شود، مدنظر قرار می‌گیرد. از آنجایی که این داروها بدون آن که وضعیت هوشیاری را تغییر دهند باعث فلج فارماکولوژیک می‌گردند، در زمان تجویز این داروها، ایجاد فراموشی (آمنزی) با استفاده از داروهای آرامبخش ضروری است.

با بنزودیازپین‌هایی مانند لورازپام و میدازولام و همچنین یک داروی بیهوشی داخل سیاهرگی به نام پروپوفول (propofol) می‌توان به نحو قابل اعتمادی به آمنزی دست یافت. به جز در شرایط فلج فارماکولوژیک، داده‌های زیادی در دست نیست که نشان دهند ایجاد آمنزی در همه بیمارانی که نیاز به لوله‌گذاری و تهویه مکانیکی دارند، لازم است. از آنجایی که بسیاری از این بیماران، دچار اختلال کارکرد کبد و کلیه هستند، ممکن است تجویز درازمدت اوپیوئیدها و داروهای آرامبخش باعث جمع شدن

1. open T-piece breathing system

2. dyssynchrony

علل شایع SIRS است، اما علل "استریل" (مانند پانکراتیت، تروما و سوختگی) نیز گاه در توجیه علت نارسایی چندارگانی به کار گرفته می‌شود.

پایش در ICU

از آنجایی که نارسایی گردش خون و نارسایی تنفسی در بیمارانی که در شرایط بحرانی به سر می‌برند شایع است، پایش دستگاه قلبی - عروقی و سیستم تنفسی به طور شایع در ICU انجام می‌گیرد. در شرایط بحرانی، ارزیابی تبادل گازهای تنفسی رایج است. "استاندارد طلایی" برای این ارزیابی، همچنان آنالیز گازهای خون شریانی است. در این روش، pH فشار شریانی O_2 و CO_2 و اشباع O_2 به طور مستقیم اندازه‌گیری می‌شوند. با این روش می‌توان دو کارکرد اصلی ریه (تأمین اکسیژن خون شریانی و حذف CO_2) را به طور مستقیم ارزیابی کرد. نکته مهم این جاست که ارزیابی pH خون (که دارای اثر عمیقی بر درایو تنفسی است) تنها با نمونه‌برداری از خون شریانی قابل انجام است. هر چند نمونه‌برداری از خون شریانی عموماً بی‌خطر است، اما ممکن است دردناک باشد و همچنین نمی‌تواند اطلاعات پیوسته‌ای را در اختیار پزشک قرار دهد. با وجود این محدودیت‌ها، در شرایط مراقبت‌های بحرانی، پایش غیرتهاجمی کارکرد تنفسی اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پالس اکسیمتری

این روش، شایع‌ترین روش پایش غیرتهاجمی کارکرد تنفسی است. این روش بر پایه اختلاف ویژگی‌های جذبی هموگلوبین اکسیژنه و غیراکسیژنه است. در طول موج ۶۶۰ نانومتر، اکسی‌هموگلوبین نور را مؤثرتر از دزوکسی‌هموگلوبین بازتاب می‌دهد؛ این پدیده در طیف فروسخ (مادون قرمز) (۹۴۰ nm) برعکس می‌باشد. دستگاه پالس اکسیمتر هر دو طول موج بالا را از یک انگشت عبور داده و شدت نسبی عبور نور را در هر دو طول موج ثبت می‌کند. به این وسیله امکان محاسبه درصد نسبی اکسی‌هموگلوبین فراهم می‌شود. از آنجایی که ضربان شریان‌ها، تغییرات فازی (phasic) را در شدت نور عبور یافته سبب می‌شود، دستگاه پالس اکسیمتر به گونه‌ای طراحی شده است که تنها نورهای دارای شدت

این داروها در بدن بیمارانی شود که دچار شرایط بحرانی هستند. نشان داده شده است که استفاده از یک رویکرد مبتنی بر پروتکل برای تجویز داروهای آرامبخش در بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی قرار دارند همراه با قطع روزانه تزریق داروهای آرامبخش و انجام روزانه آزمون تنفس خودبخودی، از تجمع بیش از حد این داروها در بدن بیماران جلوگیری کرده و طول مدت تهویه مکانیکی و ماندن در ICU را کوتاه می‌کند.

نارسایی چندارگانی

سندرم نارسایی چندارگانی، یک مشکل شایع در بیمارانی است که در وضعیت بحرانی به سر می‌برند. این سندرم به صورت زیر تعریف می‌شود: وجود همزمان اختلال عملکرد فیزیولوژیک و/یا نارسایی دو یا چند ارگان. این حالت اغلب در زمینه سپسیس شدید، شوک به هر علت، وضعیت‌های التهابی شدید مانند پانکراتیت، و تروما دیده می‌شود. این واقعیت که نارسایی چندارگانی به طور شایع در ICU روی می‌دهد، ما را ملزم می‌سازد که براساس قابلیت‌های فعلی خود، نارسایی تک‌ارگانی را پایدار (stable) ساخته و پشتیبانی کنیم. پشتیبانی تهاجمی در نارسایی تک‌ارگانی (مثلاً تهویه مکانیکی در نارسایی تنفسی و درمان جایگزینی کلیه^۱ در نارسایی حاد کلیه)، نرخ مرگ و میر اولیه را در وضعیت‌های بحرانی، به طور چشمگیری تحت تأثیر قرار داده است. در نتیجه، مرگ بیمارانی که در وضعیت بحرانی به سر می‌برند، در مراحل اولیه احیا ناشایع است. در عوض بسیاری از بیماران در روزهای بعدی اقامت در ICU که مشکلات اولیه کنترل شد، تسلیم وضعیت بحرانی می‌گردند. هر چند در رابطه با تعریف اختصاصی نارسایی ارگانی بحث وجود دارد، اما از چندین اصول کلی در رابطه با نارسایی چندارگانی استفاده می‌شود: نخست آن که، نارسایی ارگان (صرف نظر از چگونگی تعریف آن) باید بیش از ۲۴ ساعت باقی بماند. دوم این که، خطر مرگ و میر بیماران با افزوده شدن نارسایی‌های دیگر افزایش می‌یابد. سوم آن که، پیش‌آگهی بیمار با افزایش طول مدت نارسایی ارگان بدتر می‌شود. این اصول در شرایط مختلف مراقبت‌های بحرانی (مانند شرایط طبی یا جراحی) صادق است. SIRS، موردی شایع در نارسایی چندارگانی است. هر چند عفونت یکی از

آنجایی که فشار از روی آلوتل‌ها به طور کامل برداشته نمی‌شود، فشار آلوتل‌ها در انتهای دم، مثبت باقی می‌ماند (ظرفیت باقیمانده عملکردی^۵). شایع‌ترین علت این پدیده، باریک‌شدن شدید مجاری هوایی دیستال در بیماری‌هایی مانند آسم و COPD است. autoPEEP منجر به اتساع بیش از حد آلوتل‌ها می‌شود؛ این رویداد می‌تواند باعث کاهش کمپلیانس ریه شود که خود را با افزایش فشار کف مجاری هوایی نشان می‌دهد. ونتیلاتورهای مکانیکی جدید امکان نمایش تنفس به تنفس فشار و جریان را فراهم می‌کنند که به این ترتیب امکان تشخیص مشکلاتی مانند عدم انطباق بیمار و دستگاه^۶، انسداد مجاری هوایی و autoPEEP فراهم می‌شود (شکل ۶-۳۲۱).

وضعیت گردش خون

تحویل اکسیژن (Q_{O_2})، تابعی از برون‌ده قلب و محتوای O_2 خون شریانی (Ca_{O_2}) است. Ca_{O_2} براساس غلظت هموگلوبین، اشباع هموگلوبین شریانی، و O_2 محلول غیرمتصل به هموگلوبین تعیین می‌شود. در افراد بزرگسال نرمال:

$$Q_{O_2} = 50 \text{ dL/min} \times [1/39 \times 15 \text{ g/dL} (\text{غلظت هموگلوبین}) + 0.031 \times 100 (\text{Pa}_{O_2})] \times 1/10 \text{ (درصد اشباع هموگلوبین)}$$

$$= 50 \text{ dL/min} (\text{برون‌ده قلب}) \times 21/16 \text{ mL } O_2 \text{ per dL blood } (Ca_{O_2})$$

$$= 10.5 \text{ mL } O_2 \text{ per min}$$

واضح است که بخش بزرگی از O_2 تحویل شده به بافت‌ها، متصل به هموگلوبین است و O_2 محلول (Pa_{O_2})، نقش اندکی در محتوای O_2 خون شریانی یا تحویل O_2 به بافت‌ها دارد. در حالت طبیعی میزان اشباع اکسیژن خون وریدی مختلط (mixed) حدود ۷۵ درصد بوده و محتوای O_2 خون وریدی مختلط ($\bar{c}v_{O_2}$)، ۱۵/۷۶ میلی‌متر O_2 به ازای هر dL خون است. به این ترتیب در حالت طبیعی، نسبت استخراج اکسیژن از خون توسط بافت‌ها به این شرح است: $(21/16 - 15/76) / (21/16)$ یا به

متناسب^۱ را شناسایی کند. این پدیده، امکان تمایز بین اشباع اکسیژن خون وریدی و خون شریانی را فراهم می‌آورد.

مکانیک دستگاه تنفسی

مقادیر مکانیکی دستگاه تنفسی را می‌توان طی تئویه مکانیکی اندازه‌گیری کرد (فصل ۳۲۳). زمانی که تئویه مکانیکی روی تنظیمات کنترل حجم^۲ باشد، با توجه به این که بیمار غیرفعال است، اندازه‌گیری فشارهای مجاری هوایی آسان است. اوج (peak) فشار مجاری هوایی بر پایه دو متغیر به دست می‌آید: مقاومت راه هوایی و کمپلیانس دستگاه تنفسی. در انتهای دم می‌توان جریان دمی را به طور گذرا متوقف کرد. این توقف انتهای دمی (فشار کف^۳) یک مقدار استاتیک است که تنها تحت تأثیر کمپلیانس دستگاه تنفسی بوده و از مقاومت مجاری هوایی تأثیر نمی‌پذیرد. به این ترتیب در هنگام تئویه با کنترل حجم^۴، اختلاف بین اوج فشار مجاری هوایی (مقاومت مجاری هوایی + کمپلیانس دستگاه تنفسی) و کف این فشار (تنها کمپلیانس دستگاه تنفسی)، یک ارزیابی کفی را از مقاومت مجاری هوایی فراهم می‌کند. به این ترتیب طی تئویه با کنترل حجم، در بیمارانی که مقاومت مجاری هوایی افزایش یافته است، اغلب اوج (peak) فشار مجاری هوایی افزایش یافته و گرادیان بین اوج و کف فشار مجاری هوایی غیرطبیعی می‌گردد (اغلب بیش از ۱۵ cmH₂O). کمپلیانس دستگاه تنفسی به این صورت تعریف می‌شود: تغییر فشار دستگاه تنفسی به ازای هر واحد تغییر در حجم.

از یک دیدگاه می‌توان دستگاه تنفسی را به دو بخش تقسیم کرد: ریه‌ها و دیواره قفسه سینه. در حالت طبیعی، کمپلیانس دستگاه تنفسی حدود ۱۰۰ mL به ازای هر cmH₂O است. برخی فرایندهای پاتوفیزیولوژیک، مانند تجمع مایع در جنب، پنوموتوراکس، و افزایش دور شکم به دنبال آسیب، می‌توانند کمپلیانس دیواره قفسه سینه را کاهش دهند. پنومونی، خیز ریوی به هر علت، یا autoPEEP ممکن است کمپلیانس ریه‌ها را کاهش دهند. در ناهنجاری‌های کمپلیانس دستگاه تنفسی (ریه‌ها و/یا قفسه سینه)، مقادیر اوج و کف فشار مجاری هوایی افزایش می‌یابد، اما گرادیان بین مقادیر اوج و کف نرمال باقی می‌ماند. autoPEEP هنگامی روی می‌دهد که پیش از آغاز چرخه دمی بعدی، زمان برای تخلیه آلوتل‌ها نا کافی باشد. از

1. alternating intensity
2. volume-controlled mode
3. plateau pressure
4. volume-controlled ventilation
5. functional residual capacity
6. patient-ventilator dyssynchrony

است، شناخته نشده است. در حقیقت، با وجود پژوهش‌های آینده‌نگر زیادی که انجام گرفته‌اند، هیچ گزارشی پیرامون کاهش نرخ مرگ و میر و عوارض در صورت استفاده از کاتتر سرخرگ ریوی وجود ندارد. بنابراین به نظر می‌رسد که کاربرد روتین کاتتر سرخرگ ریوی، به عنوان ابزاری برای تعیین وضعیت گردش خون در بیمارانی که در شرایط بسیار بحرانی هستند، اندیکاسیون ندارد.

پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهند که اندازه‌گیری استاتیک پارامترهای مربوط به گردش خون (مانند CVP و PCWP)، اطلاعات قابل اعتمادی را در مورد وضعیت گردش خون این بیماران فراهم نمی‌آورد. در مقابل، ارزیابی‌های دینامیک از طریق اندازه‌گیری اثر تنفسی بر گردش خون، عوامل قابل اعتمادتری برای پیشگویی پاسخدهی به تجویز مایعات داخل وریدی هستند. نشان داده شده است که کاهش CVP به میزان بیش از ۱ mmHg در بیمارانی که به طور خودبخود نفس می‌کشند، می‌تواند افزایش برون‌ده قلبی را پس از تجویز مایعات پیشگویی کند. همچنین نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به شوک سپتیک، تغییر فشار نبض در طول تهویه مکانیکی می‌تواند افزایش برون‌ده قلبی پس از تجویز مایعات داخل وریدی را پیشگویی کند.

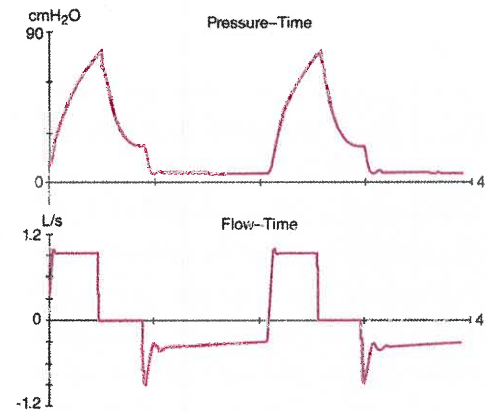
پیشگیری از عوارض وضعیت‌های بحرانی

سپسیس در واحد مراقبت‌های بحرانی^۱

(فصل ۳۲۵ را نیز ببینید). سپسیس یک مشکل قابل توجه در حین مراقبت از بیمارانی است که در وضعیت‌های بحرانی به سر می‌برند. سپسیس، علت اصلی مرگ در ICUهای غیرکرونری در ایالات متحده است. با پیرشدن جمعیت و مستعدشدن درصد بیشتری از افراد به عفونت انتظار می‌رود که نرخ بروز این عارضه افزایش یابد.

عفونت‌های بیمارستانی در ICU

بسیاری از مداخلات درمانی در ICU، تهاجمی بوده و زمینه را برای ابتلای بیماران به عوارض عفونی مستعد می‌کنند. این مداخلات عبارتند از: لوله‌گذاری درون نای، کارگذاری کاتترهای عروقی، لوله‌های تغذیه روده‌ای که در بینی قرار داده می‌شوند، کاتترهای مثانه‌ای که از طریق پیشابراه کار



شکل ۳۲۱-۶ افزایش مقاومت راه‌های هوایی همراه با autoPEEP. نمودار بالا (فشار راه‌های هوایی در برابر زمان) نشان‌دهنده اختلاف زیاد بین اوج فشار راه‌های هوایی (۸۰ cmH₂O) و کف این فشار (۲۰ cmH₂O) می‌باشد. نمودار پایین (جریان در برابر زمان) نشانگر جریان هوا در طول بازدم است (که در سیر کردن جریان هوا در بخش منفی محور مختصات بازتاب می‌یابد).

عبارتی حدود ۲۵ درصد. کاتتر سرخرگ ریوی امکان اندازه‌گیری میزان تحویل اکسیژن و نسبت استخراج اکسیژن را فراهم می‌آورد.

اندازه‌گیری اشباع O₂ خون وریدی مختلط، امکان ارزیابی پرفوزیون کلی بافت‌ها را فراهم می‌آورد. کاهش اشباع اکسیژن خون وریدی مختلط می‌تواند ناشی از برون‌ده ناکافی، کاهش غلظت هموگلوبین، و/یا کاهش اشباع O₂ شریانی باشد. چنانچه مصرف O₂ (V_{O₂}) به طور غیرطبیعی بالا باشد و همزمان، میزان تحویل O₂ افزایش نیافته باشد، زمینه برای کاهش اشباع O₂ خون وریدی فراهم می‌شود. افزایش غیرطبیعی V_{O₂} توسط بافت‌های محیطی می‌تواند ناشی از مشکلات گوناگونی، مانند تب، بی‌قراری، لرز و تیروتوکسیکوز باشد.

کاتتر سرخرگ ریوی در ابتدا به عنوان ابزاری برای هدایت درمان در انفارکتوس حاد میوکارد طراحی گردید، اما امروزه از آن در ICU به منظور ارزیابی و درمان بیماری‌های دیگری، مانند ARDS، شوک سپتیک، نارسایی احتقانی قلب، و نارسایی حاد کلیه استفاده می‌شود. این ابزار، هرگز به عنوان روشی که با کاهش نرخ مرگ و میر و عوارض همراه

ناشی از هپارین^۲ (HIT) شود؛ HIT، یکی از عوارض بیمارستانی (nosocomial) نسبتاً شایع در بیمارانی است که در وضعیت بحرانی به سر می‌برند.

برای پروفیلاکسی DVT در بیماران پرخطر (همانند بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی قرار گرفته‌اند)، مانند کسانی که تحت جراحی‌های ارتوپدی قرار گرفته‌اند، هپارین‌های دارای وزن ملکولی پایین (LMWH) مانند انوکسپارین، مؤثرتر از هپارین‌های تفکیک‌نشده^۳ هستند و احتمال بروز HIT در صورت استفاده از آنها کمتر است. در این بیماران، فوندا پارینوکس (مهارکننده انتخابی فاکتور Xa)، حتی از انوکسپارین نیز مؤثرتر است.

زخم‌های ناشی از استرس^۴

در بیشتر ICUها، پروفیلاکسی بر علیه زخم‌های ناشی از استرس انجام می‌گیرد؛ اغلب از آنتاگونیست‌های هیستامین-۲ استفاده می‌شود. داده‌های موجود نشان می‌دهند که این درمان پروفیلاکتیک، در بیماران پرخطر (مانند بیماران دچار اختلال انعقادی، شوک، یا نارسایی تنفسی نیازمند تهویه مکانیکی) سودمند است.

تغذیه و کنترل قند خون

در بیمارانی که در وضعیت بحرانی به سر می‌برند، نکات مهمی وجود دارند که ممکن است با نارسایی تنفسی، مختل شدن روند التیام زخم، و اختلال پاسخ‌های ایمنی در ارتباط باشند. تغذیه روده‌ای زودهنگام، امری منطقی است، اما هیچ داده‌ای وجود ندارد که نشان دهد این روش به خودی خود، پیامد بیماران را بهبود می‌بخشد. قطعاً تغذیه روده‌ای (چنانچه امکان آن فراهم باشد) بر تغذیه وریدی ارجح است؛ تغذیه وریدی با عوارض زیادی، از جمله هیپرگلیسمی، کبد چرب، کلستاز، و سپسیس همراه است. زمانی که تغذیه وریدی برای تکمیل تغذیه خوراکی ضروری است، تأخیر این مداخله تا روز ۸ در ICU منجر به بهبودی بهتر و عوارض مرتبط با ICU کمتر می‌شود. کنترل شدید گلوکز، موضوع دیگری است که در مراقبت‌های بحرانی مورد بحث است. اگرچه یکی از پژوهش‌ها نشان می‌دهد که اگر سطح گلوکز به صورت تهاجمی به حد نرمال رسانده شود، تأثیر چشمگیری

گذاشته می‌شوند، و کاتترهای دیگری که در حفرات استریل بدن کارگذاری می‌گردند (مانند توراکوستومی لوله‌ای، کاتترهای درناژ داخل شکمی پرکوتانئوس). هر چه این ابزارها مدت بیشتری در جای خود بمانند، استعداد ابتلای بیماران به عفونت بیشتر می‌گردد. به عنوان نمونه، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور^۱ (VAP) به شدت با طول مدت انتوباسیون و تهویه مکانیکی همبستگی دارد. بنابراین، یکی از جنبه‌های مهم مراقبت پیشگیرانه، برداشت به موقع ابزارهای تهاجمی است؛ به محض این که دیگر به ابزارهای نامبرده نیازی نباشد، باید آنها را خارج نمود. ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو، در ICUها شایع هستند.

یکی از جنبه‌های مهم مراقبت‌های بحرانی، کنترل عفونت در ICU است. روش‌های ساده‌ای مانند شستشوی مکرر دست‌ها، راهکارهایی مؤثر هستند که آن‌گونه که باید و شاید، مورد توجه قرار نمی‌گیرند. ایزولاسیون حفاظتی بیمارانی که دچار کلونیزاسیون یا عفونت با ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو هستند، یک راهکار شایع دیگر در بخش‌های مراقبت‌های بحرانی است. در پژوهشی که به تازگی انجام شده است، کاربرد لوله‌های درون نای پوشیده شده با نقره، باعث کاهش چشمگیر بروز VAP شده است. پژوهش‌هایی که به ارزیابی راهکارهای مبتنی بر شواهد مربوط به کاهش عفونت‌های خونی مرتبط با کاتتر پرداخته‌اند، نشان داده‌اند که با بهره‌گیری از روش‌هایی مانند شستن دست‌ها، رعایت کامل شرایط استریل طی کارگذاری کاتتر، آماده‌سازی پوست با کلرگزیدین، پرهیز از کارگذاری کاتترهای فمورال، و برداشت به موقع کاتتر، پیامدهای بهتری حاصل خواهد شد.

ترومبوز وریدهای عمقی (DVT)

(فصل ۳۰۰ را نیز ببینید). همه بیماران بستری در ICU به دلیل بی‌حرکی، در خطر ابتلا به این عارضه هستند. بنابراین همه بیماران بستری در ICU باید پروفیلاکسی بر علیه DVT دریافت کنند. شایع‌ترین شکل‌های پروفیلاکسی بر علیه DVT شامل هپارین زیرجلدی با دوز پایین و کاربرد وسایل ایجاد فشار مداوم برای اندام‌های تحتانی است. پژوهش‌های مشاهده‌ای نشانگر بروز DVT، علی‌رغم بهره‌گیری از این رژیم‌های استاندارد پروفیلاکسی است. پروفیلاکسی با هپارین ممکن است منجر به ترومبوسیتوپنی

1. ventilator-associated pneumonia
2. heparin-induced thrombocytopenia
3. unfractionated heparin 4. stress ulcer

نارسایی حاد کلیه

(فصل ۳۳۴ را نیز ببینید) نارسایی حاد کلیه در درصد چشمگیری از بیمارانی که در وضعیت بحرانی به سر می‌برند، روی می‌دهد. شایع‌ترین علت زمینه‌ساز این اختلال، نکروز توبولی حاد است که معمولاً به دنبال هیپوپرفوزیون و/یا عوامل نفرو توکسیک بروز می‌کند. در حال حاضر، هیچ دارویی وجود ندارد که بتواند از بروز آسیب کلیه در این بیماران پیشگیری کند. داده‌های متقاعدکننده به دست آمده از پژوهشی که به تازگی انجام شده است، نشان می‌دهند که دوز پایین دوپامین در حفاظت کلیه از آسیب‌های حاد مؤثر نیست.

اختلال کارکرد عصبی در بیمارانی که در وضعیت بحرانی به سر می‌برند

دلیریوم

(فصل‌های ۳۴ و ۳۲۸ را نیز ببینید). دلیریوم به صورت زیر تعریف می‌شود: (۱) شروع حاد تغییرات یا نوسان‌های وضعیت ذهنی، (۲) از دست دادن توجه، (۳) تفکر بدون سازماندهی، و (۴) تغییر سطح هوشیاری. گزارش شده است که دلیریوم در تعداد زیادی از بیمارانی که در ICU بستری بوده و تحت تهویه مکانیکی قرار دارند، روی می‌دهد. دلیریوم را می‌توان با روش CAM-ICU^۱ تشخیص داد. در این روش از بیمار خواسته می‌شود تا به پرسش‌های ساده‌ای پاسخ گفته و کارهای ساده‌ای را انجام دهد؛ این روش، در کنار بستر بیمار انجام می‌شود. تشخیص‌های افتراقی دلیریوم در بیماران ICU گسترده بوده و شامل این موارد هستند: علل عفونی (از جمله سپسیس)، داروها (به ویژه داروهای آرامبخش و ضد درد)، قطع داروها، اختلالات متابولیکی/الکتrolیتی، پاتولوژی داخل جمجمه‌ای (مانند سکته، خونریزی داخل جمجمه‌ای)، تشنج، هیپوکسی، بحران فشار خون، شوک، و کمبود ویتامین‌ها (به ویژه کمبود تیامین). بیمارانی که در ICU دچار دلیریوم می‌شوند، طول مدت اقامتشان در بیمارستان افزایش یافته، مدت بیشتری تحت تهویه مکانیکی قرار گرفته، در زمان ترخیص از بیمارستان دچار اختلالات شناختی بوده و نرخ مرگ و میر ۶ ماهه آنها بالاتر است. به تازگی

در کاهش مرگ و میر بیمارانی که پس از جراحی در ICU بستری شده‌اند، خواهد داشت، اما پژوهش‌های جدیدتر نشان‌دهنده آن هستند که کنترل شدید گلوکز در بیمارانی که به علل جراحی یا طبی در ICU بستری شده‌اند، باعث افزایش مرگ و میر این بیماران می‌گردد.

ضعف اکتسابی از ICU^۲

این پدیده در بیمارانی که از وضعیت‌های بحرانی جان به در می‌برند، به طور شایع دیده می‌شود. این وضعیت، به ویژه در بیماران مبتلا به SIRS و/یا سپسیس شایع است. نوروپاتی‌ها و میوپاتی‌ها، هر دو تشریح شده‌اند؛ این اختلالات عمدتاً پس از حدود یک هفته اقامت در ICU دیده می‌شوند. مکانیسم‌هایی که پشت سندرمدی‌های ضعف اکتسابی از ICU قرار دارند، چندان شناخته نشده‌اند. انسولین درمانی شدید ممکن است پلی‌نوروپاتی ناشی از وضعیت‌های بحرانی را کاهش دهد. پژوهشی که به تازگی در رابطه با درمان فیزیکی و کار درمانی بسیار زود هنگام^۳ در بیمارانی که در وضعیت بحرانی قرار داشته و تحت تهویه مکانیکی هستند، نشان داده است که این درمان باعث بهبود چشمگیر استقلال عملکردی فرد در زمان ترخیص از بیمارستان و همچنین کاهش طول مدت تهویه مکانیکی و دلیریوم می‌گردد.

کم‌خونی

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بخش اعظم بیماران بستری در ICU دچار کم‌خونی هستند. بیشترین بیماران، دچار کم‌خونی ناشی از التهاب مزمن هستند. فلبوتومی نقش چشمگیری در کم‌خونی بیماران بستری در ICU دارد. یک پژوهش بزرگ و چندمرکزی، که با شرکت تعدادی از بخش‌های ICU انجام گرفت، این نظریه مرسوم را که سطح هموگلوبین در این بیماران باید 100 g/L (10 g/dL) باشد، به چالش کشید، زمانی که نتایج مشابهی با مواردی که سطح آغاز تزریق خون 7 g/dL داشتند، به دست آمد. تزریق گلبول‌های قرمز با اختلال عملکرد ایمنی و افزایش خطر عفونت‌ها، ARDS و اضافه بار (overload) حجم همراه است. اخیراً استراتژی تزریق خون حمایتی میزان بقا را در میان بیماران با خون‌ریزی دستگاه گوارش فوقانی، افزایش داده است.

1. ICU-acquired weakness
2. very early physical and occupational therapy
3. confuskon assessment method-ICU

(سن) بهبود می‌بخشد اگرچه در برخی بیماران به قیمت افزایش ناتوانی تمام می‌شود.

خونریزی زیر عنکبوتیه

(فصل ۴۴۶ را نیز ببینید). این خونریزی ممکن است ثانویه به پارگی آنوریسم باشد؛ خونریزی زیر عنکبوتیه اغلب با عوارضی مانند اسپاسم عروق مغزی، خونریزی مجدد، و هیدروسفالی همراه است. اسپاسم رگ‌ها را می‌توان با روش داپلر ترانس کرانیال یا آنژیوگرافی مغز تشخیص داد. اسپاسم رگ‌ها اغلب با نیمودپین (مسدودکننده کانال‌های کلسیم)، تجویز شدید مایعات داخل وریدی و افزایش فشارخون (اغلب با تجویز داروهای وازواکتیو، مانند فنیل‌افرین) درمان می‌گردد. مایعات داخل وریدی و داروهای وازواکتیو (درمان هیپر تانسینون هیپروولمیک) به منظور غلبه بر اسپاسم رگ‌های مغز تجویز می‌شوند. بیشتر صاحب‌نظران به منظور پیشگیری از عوارض مرتبط با خونریزی مجدد، کلیپ کردن زودرس آنوریسم‌ها از طریق جراحی را توصیه می‌کنند. هیدروسفالی (که اغلب پیش از آن کاهش سطح هوشیاری دیده می‌شود)، ممکن است نیاز به درناژ از طریق وتریکولوستومی داشته باشد.

صرع پایدار (استاتوس اپیلتیکوس)

(فصل ۴۴۵ را نیز ببینید). صرع راجعه یا سرکش، یک اورژانس پزشکی است. برای جلوگیری از آسیب‌های عصبی برگشت‌پذیر، پایان دادن به فعالیت تشنجی ضروری است. لورازپام مؤثرترین بنزودیازپین در درمان صرع پایدار و درمان انتخابی برای کنترل حاد سریع است. از آنجایی که نیمه عمر لورازپام کوتاه است، باید فنی تویین یا فوس فنی تویین را نیز به صورت همزمان تجویز نمود. داروهای دیگر (مانند گاباپنتین، کاربامازپین، و فنوباریتال) باید تنها هنگامی به کار روند که منعی برای تجویز فنی تویین وجود داشته باشد (مانند آلرژی و بارداری) یا تشنج با وجود تجویز فنی تویین ادامه یابد.

مرگ مغزی

(فصل ۳۳۰ را نیز ببینید). هر چند بیمارانی که در شرایط بحرانی به سر می‌برند، معمولاً به دنبال توقف برگشت‌ناپذیر دستگاه تنفس و گردش خون جان خود را از دست می‌دهند،

راهکارهایی برای کاهش بروز دلیریوم در ICU تشریح شده‌اند. تجویز یک داروی آرامبخش جدید به نام dexmedetomidine در قیاس با میدازولام، با کاهش بروز دلیریوم در ICU همراه بوده است. همچنین، همان‌گونه که در بالا نیز گفته شد، درمان فیزیکی و کاردرومانی بسیار زود هنگام در بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی هستند، با کاهش بروز دلیریوم همراه است.

آسیب آنوکسیک مغز

(فصل ۳۳۰ را نیز ببینید). این وضعیت پس از ایست قلبی شایع بوده و اغلب منجر به آسیب مغزی شدید و دائمی در نجات‌یافتگان می‌شود. خنک کردن فعالانه بیمار پس از ایست قلبی، با بهبود پیامدهای نورولوژیک همراه بوده است. بنابراین آن دسته از بیمارانی که پس از ایست قلبی ناشی از فیبریلاسیون بطنی یا تاکی کاردی بطنی بدون نبض به ICU منتقل می‌شوند، باید در مواردی که لازم است دمای مرکزی بدن آنها به ۳۲-۳۴ درجه سانتی‌گراد برسد و فعالانه خنک شوند.

سکته مغزی

(فصل ۴۴۶ را نیز ببینید) سکته مغزی، یکی از علل شایع وضعیت‌های بحرانی نورولوژیک است. فشارخون بالا را باید به دقت کنترل کرد، زیرا کاهش ناگهانی فشارخون ممکن است با ایسکمی و آسیب بیشتر مغز همراه شود. چنانچه سکته مغزی ایسکمیک حاد ظرف ۳ ساعت پس از شروع علائم با فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) درمان شود، پیامد نورولوژیک بیماران بهبود خواهد یافت. علی‌رغم بهبود پیامد نورولوژیک در صورت تجویز tPA، نرخ مرگ و میر در مقایسه با دارونما تغییر نخواهد کرد. خونریزی مغزی در بیمارانی که tPA می‌گیرند، به طور چشمگیری بالاتر است. درمان با tPA پس از گذشت سه ساعت از آغاز علائم، سودی نخواهد داشت. اثبات نشده است که هپارین باعث بهبود پیامدها در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک حاد گردد. کرانیوتومی کاهش فشار (decompressive) یک عمل جراحی است که فشار داخل جمجمه‌ای افزایش یافته را در شرایط ضایعات مغزی فضاگیر یا التهاب مغزی ناشی از استروک، برطرف می‌کند. شواهد موجود نشان می‌دهد که این عمل میزان بقا را در برخی بیماران انتخابی (≥ 55 سال یا

از بیمار به یک مراقبت‌کننده دیگر واگذار شود. این که تصمیم‌گیری پیرامون قطع حمایت‌های حیاتی باید از جانب پزشک آغاز شود یا بر عهده نمایندگان تصمیم‌گیر بیمار باشد، روشن نشده است. گزارشی که به تازگی منتشر شده است نشان می‌دهد که بیش از نیمی از نمایندگان تصمیم‌گیر بیمار ترجیح می‌دهند که چنین توصیه‌هایی را دریافت کنند، در حالی که بقیه، خواستار این مسأله نیستند. زمانی که قرار است خودداری یا قطع مراقبت‌ها مدنظر قرار گیرد، مراقبت‌کنندگان باید به طور منظم با بیمار و/یا نمایندگان وی دیدار کرده و در رابطه با پیش‌آگهی بیمار صحبت کنند. پس از آن که در میان مراقبت‌کنندگان، اجماعی در رابطه با قطع یا خودداری از مراقبت‌ها حاصل شد، باید این موضوع را با بیمار و/یا نمایندگان وی در میان گذاشت. چنانچه تصمیمی در رابطه با قطع یا خودداری از مراقبت‌های حفظ کننده حیات گرفته شود، باید به آنالژی و از بین بردن اضطراب بیمار، توجه جدی شود.

ولی تشخیص مرگ را می‌توان به دنبال توقف برگشت‌ناپذیر همه فعالیت‌های کل مغز (از جمله ساقه مغز) نیز گذاشت، حتی اگر عملکردهای تنفسی و گردش خونی با حمایت مصنوعی حیات^۱ همچنان برقرار باشند. برای تشخیص مرگ مغزی، فقدان عملکرد مغز (عدم پاسخدهی به همه محرک‌های بیرونی) و ساقه مغز [مانند مردمک‌های غیرواکنشگر، عدم حرکت چشم‌ها به دنبال چرخش سر یا ریختن آب سرد در کانال گوش، تست آپنه مثبت (عدم وجود درایو تنفسی)] ضروری است. عدم وجود فعالیت مغزی باید یک علت شناخته شده داشته و دائمی باشد و بهبودی آن نامحتمل باشد (مثلاً باید تأیید شود که این وضعیت ناشی از هیپوترمی، اثر داروهای آرامبخش، هیپوکسمی، فلج عصبی - عضلانی، یا افت شدید فشارخون نیست). چنانچه علت کوما به طور قطعی مشخص نباشد، باید بررسی‌های مربوط به جریان خون مغز و الکتروانسفالوگرافی انجام شود.

قطع یا خودداری از مراقبت

(فصل ۱۰ را نیز ببینید). قطع یا خودداری از مراقبت در ICUها شایع است. کمیته اخلاقی انجمن طب مراقبت‌های بحرانی در گزارش خود اظهار می‌دارد: قطع یا خودداری از مراقبت، به نظر اخلاقی می‌رسد اگر بیمار یا قائم مقام وی، چنین درخواستی داشته یا طبق نظر پزشک، اهداف درمان قابل حصول نباشند. از آنجایی که همه درمان‌های طبی براساس منافع مورد انتظار آنها توصیه می‌شوند، از این رو فقدان این منافع، قطع یا خودداری از چنین درمان‌هایی را توجیه می‌کند. از این رو اصل قطع مراقبت، اساساً مشابه اصل خودداری از مراقبت است. نکته‌ای که از دل این گزارش برمی‌آید این است که بایستی به خواسته‌های یک بیمار آگاه، در رابطه با درمان‌های حفظ کننده حیات، احترام گذاشت. مسأله‌ای که در این نکته نهفته است آن است که بیماران بایستی به طور کامل و دقیق از نتایج مورد انتظار درمان‌های مختلف و احتمال دستیابی به این نتایج آگاه شوند.

آگاهی بخشی به بیمار یا تصمیم‌گیرانی که نماینده بیمار هستند، وظیفه پزشک و دیگر اعضای کادر مراقبت‌های بهداشتی است. چنانچه بیمار یا نماینده وی، علی‌رغم نظر پزشک درمانگر مبنی بر بیهوده بودن درمان، خواستار ادامه درمان باشند، پزشک از لحاظ اخلاقی ملزم به انجام این درمان نیست. در عوض می‌توان ترتیبی اتخاذ کرد که مراقبت

سندرم زجر تنفسی حاد
 Bruce D. Levy
 Augustine M. K. Choi

سندرم زجر تنفسی حاد^۲ (ARDS)، یک سندرم بالینی متشکل از تنگی نفس شدید با شروع سریع، هیپوکسمی، و ارتشاح منتشر ریوی است که در نهایت منجر به نارسایی تنفسی می‌شود. ARDS در اثر آسیب منتشر ریوی به دلیل گروه زیادی از اختلالات زمینه‌ای داخلی و جراحی ایجاد می‌شود. آسیب ریوی ممکن است مستقیم باشد، چنان که در استنشاق مواد سمی رخ می‌دهد، یا غیرمستقیم باشد، چنان که در سپسیس روی می‌دهد (جدول ۱-۳۲۲). یافته‌های بالینی ARDS در جدول ۲-۳۲۲ ذکر شده‌اند. از دیدگاه تخصصی، ARDS با سه گروه، بسته به درجه هیپوکسمی (جدول ۲-۳۲۲) مشخص می‌شوند. این مراحل خفیف،

1. artificial life support

2. Acute respiratory distress syndrome

می‌یابد.

چندین متغیر بالینی دیگر با بروز ARDS ارتباط دارند. اینها شامل سن بالا، مصرف طولانی الکل، اسیدوز متابولیک، و شدت بیماری بحرانی می‌باشند. بیماران تروما که نمره APACHE II^۳ آنها بیشتر یا مساوی ۱۶ باشد (فصل ۳۲۱)، ۲٫۵ برابر بیشتر در معرض خطر بروز ARDS هستند، و میزان بروز ARDS در آنها که نمره بالاتر از ۲۰ دارند، به بیش از سه برابر نمرات کمتر یا مساوی ۹ می‌رسد.

مسیر بالینی و پاتوفیزیولوژی

سیر طبیعی ARDS به سه مرحله تقسیم می‌شود: آگزوداتیو، پرولیفرا تیو (تکثیری)، و فیبروتیک. هر مرحله واجد خصوصیات مشخص بالینی و آسیب‌شناختی است (شکل ۳۲۲-۱).

مرحله آگزوداتیو (شکل ۳۲۲-۲) در این مرحله، سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های آلوئولی و پنوموسیت‌های نوع I (سلول‌های پوششی آلوئولی) آسیب می‌بینند که باعث تخریب سد طبیعی محکم آلوئولی در برابر مایع و ماکرومولکول‌ها می‌گردد. مایع خیز که سرشار از پروتئین است، در فضاهای بینابینی و آلوئولی تجمع می‌یابد. غلظت‌های قابل توجهی از سیتوکین‌ها (مثل اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۸، و فاکتور نکروز تومور آلفا) و واسطه‌های لپیدی (مثل لکوترین B₄) در این مرحله زودرس، در ریه حضور دارند. در پاسخ به مدیاتورهای (مواد واسطه) پیش‌برنده التهاب، لکوسیت‌ها (به ویژه نوتروفیل‌ها) وارد فضای بینابینی ریه و آلوئول‌ها می‌شوند. به علاوه، پروتئین‌های متراکم پلاسما در فضاهای هوایی انباشته شده و در کنار بقایای سلولی و سورفاکتانت ریوی خراب‌شده، حلقه‌های غشای هیالین را می‌سازند. آسیب رگ‌های ریوی نیز در اوایل ARDS روی می‌دهد که همراه با انسداد رگی و تشکیل میکروترومبوس‌ها و تکثیر لیفی - سلولی (شکل ۳۲۲-۳) می‌باشد.

خیز آلوئولی عمدتاً در نواحی اتکایی^۴ ریه می‌باشد و

اختلالات بالینی که معمولاً زمینه‌ساز ARDS هستند

جدول ۱-۳۲۲

آسیب مستقیم ریه	آسیب غیرمستقیم ریه
پنومونی	سپسیس
آسپیراسیون محتویات معده	ترومای شدید
کوفتگی ریوی	شکستگی متعدد استخوانی
غرق‌شدگی	قفسه سینه نوساندار (flail chest)
آسیب استنشاقی توکسیک	chest)
	ترومای سر
	سوختگی
	تزریق خون مکرر
	مصرف بیش از حد مواد مخدر
	پانکراتیت
	بعد از جراحی بای‌پس قلبی-ریوی

متوسط و شدید ARDS با خطر مرگ‌ومیر و طول مدت تهویه مکانیکی در زنده‌ماندگان مرتبط است. (جدول ۳۲۲-۲).

میزان بروز سالیانه ARDS، به ترتیب، حدود ۶۰ در صد هزار می‌باشد. تقریباً ۱۰٪ از تمامی بیماران بستری در واحدهای مراقبت ویژه (ICU)، گرفتار نارسایی حاد تنفسی هستند، و حدود ۲۰٪ از این بیماران، واجد ملاک‌های تشخیصی ARDS هستند.

تشخیص بالینی

در حالی که بسیاری از بیماری‌های داخلی و جراحی مرتبط با بروز ALI و ARDS هستند، اکثر موارد (بیش از ۸۰٪) به دلیل تعداد نسبتاً کمی از اختلالات بالینی ایجاد می‌شوند که عبارت‌اند از سندرم سپسیس شدید و/یا پنومونی باکتریال (حدود ۴۰-۵۰٪)، تروما، تزریق مکرر خون، آسپیراسیون محتویات معده، و بیش‌مصرف^۱ داروها (مواد مخدر). در بین بیمارانی که دچار تروما هستند، کوفتگی ریه، شکستگی‌های متعدد استخوانی، و ترومای قفسه سینه / قفسه سینه نوسان‌دار^۲ جزء شایع‌ترین موارد ARDS هستند که در بخش‌های جراحی گزارش می‌شوند، در حالی که ترومای سر، غرق‌شدگی، استنشاق مواد سمی، و سوختگی‌ها، علل نادرتری هستند. خطرات بروز ARDS در بیمارانی که بیش از یک اختلال زمینه‌ساز داخلی یا جراحی دارند، افزایش

1. overdose

2. flail chest

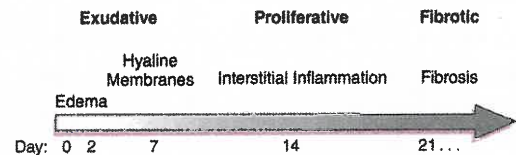
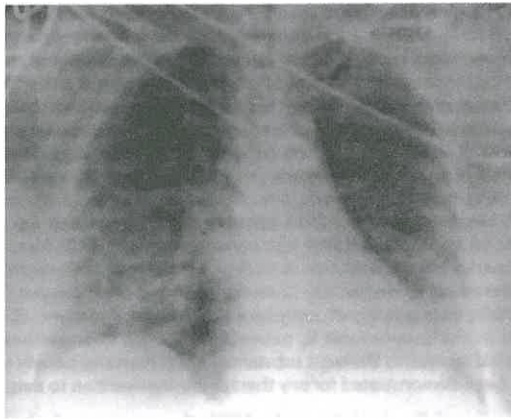
3. acute physiology and chronic health evaluation

4. dependent

جدول ۲-۳۲۲ ملاک‌های تشخیصی برای آسیب حاد ریه			
شدت: اکسیژن‌گیری	شروع	رادیوگرافی قفسه سینه	عدم هیپر تانسین دهلیر چپ
خفیف:	حاد	ارتشاح‌های دوطرفه آلوئولی با بافت	$PCWP \leq 18 \text{ mmHg}$ یا بدون شواهد بالینی افزایش فشار دهلیر چپ
متوسط:		بینابینی	
شدید:			

ALI= acute lung injury; ARDS= acute respiratory distress syndrome; PaO_2 = arterial partial pressure of O_2 ;

FI_{O_2} = inspired O_2 presentage; PCWP= pulmonary capillary wedge pressure

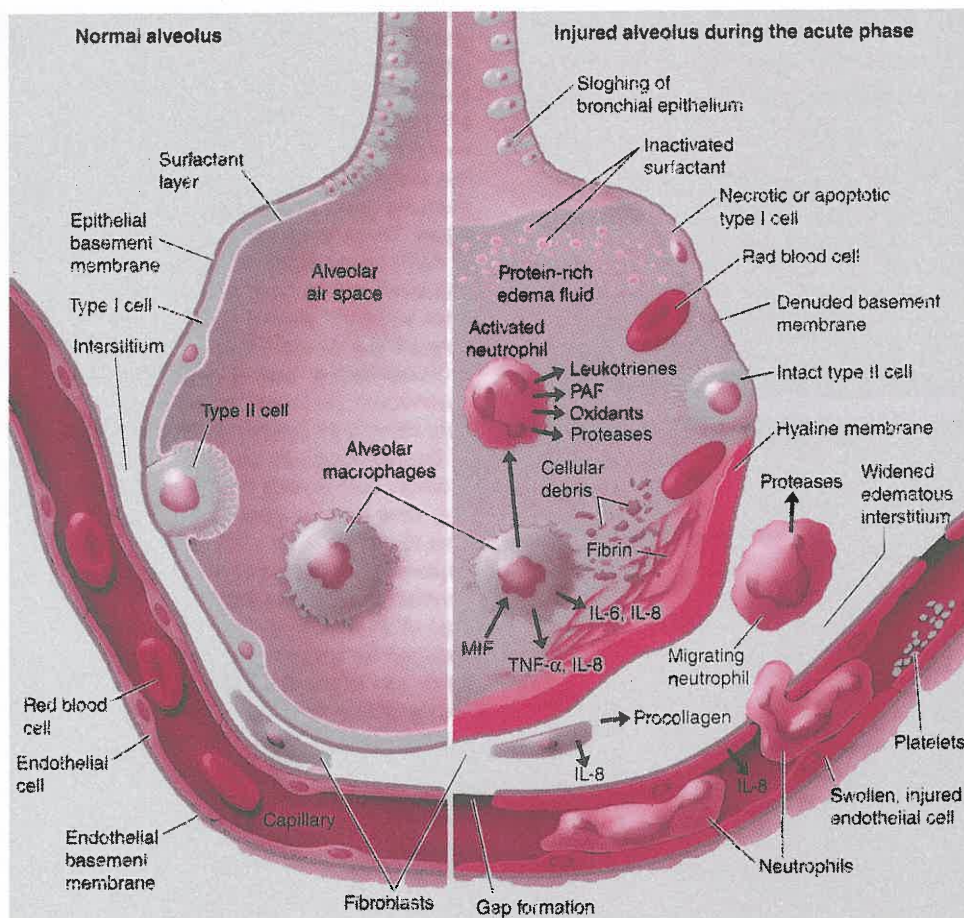


شکل ۱-۳۲۲ دیاگرامی که سیر زمانی بروز و پاک شدن ARDS را نشان می‌دهد. مرحلهٔ اگزوداتیو از نظر خیز زودرس آلوئولی و ارتشاح لکوسیتی غنی از نوتروفیل در ریه‌ها و سپس تشکیل پرده‌های هیالین به دلیل آسیب آلوئولی منتشر، قابل توجه است. طی ۷ روز، مرحله تکثیری (پرولیفراتیو) شروع می‌شود که همراه با التهاب بینابینی چشمگیر و تغییرات اولیه فیبروتیک است. تقریباً ۳ هفته پس از آسیب اولیه ریوی، بیشتر بیماران بهبود می‌یابند، اما برخی بیماران وارد مرحله فیبروتیک می‌شوند که با فیبروز قابل توجه و تشکیل حباب‌های غول‌آسا همراه است.

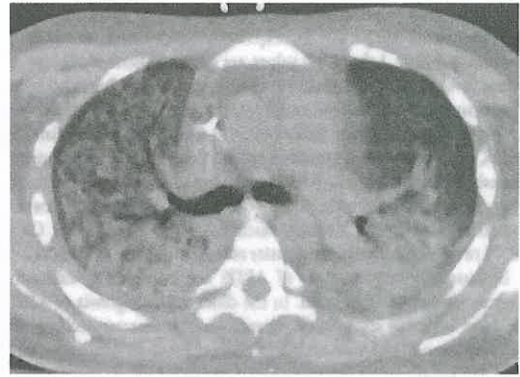
شکل ۲-۳۲۲ پرتونگاری قدامی خلفی ریه که گویای مرحله اگزوداتیو ARDS است و ارتشاح‌های آلوئولی و بینابینی منتشر را نشان می‌دهد که افتراق آنها از نارسای بطن چپ، دشوار است.

مرحلهٔ اگزوداتیو، دربرگیرندهٔ ۷ روز اول بیماری پس از مواجهه با عامل آشکار ساز ARDS است، و در این مرحله، بیمار شروع علائم تنفسی را تجربه می‌کند. هرچند علائم معمولاً ظرف ۳۶-۱۲ ساعت پس از صدمهٔ اولیه ظاهر می‌شوند اما ممکن است بروز آنها، ۷-۵ روز به تأخیر بیفتد. بیمار دچار تنگی نفس شده و احساس کوتاه و سریع بودن تنفس و ناتوانی در گرفتن هوای کافی دارد. تاکی‌پنه و افزایش کار تنفسی، غالباً منجر به خستگی تنفسی و سرانجام، نارسای تنفسی می‌شود. تست‌های آزمایشگاهی عموماً غیر اختصاصی بوده و اساساً اختلالات بالینی زمینه‌ای را نشان می‌دهند. در پرتونگاری قفسه سینه، معمولاً کدورت‌های آلوئولی و بینابینی در حداقل سه‌چهارم زمینه

منجر به کاهش هواگیری و آتلکتازی می‌شود. کلاپس (فروخوابیدن) بخش‌های بزرگ قسمت‌های اتکایی ریه، به میزان قابل توجهی از قابلیت اتساع ریه می‌کاهد. در نتیجه، شنت داخل ریوی و هیپوکسمی رخ داده، کار تنفسی زیاد شده و منجر به تنگی نفس می‌شود. تغییرات پاتوفیزیولوژیک فضاهای آلوئولی در اثر انسداد رگهای ریز تشدید می‌شود، زیرا انسداد عروق ریز منجر به کاهش جریان خون سرخرگی ریه به بخش‌های مسئول تهویه شده و باعث افزایش فضای مرده و هیپر تانسین ریوی می‌گردد. بنابراین، علاوه بر هیپوکسمی شدید، هیپر کاپنهٔ ثانویه به افزایش فضای مرده ریوی نیز در اوایل ARDS چشمگیر است.



شکل ۳-۳۲۲ حبابچه طبیعی (نیمه چپ تصویر) و حبابچه آسیب دیده در مرحله حاد آسیب ریه و سندرم زجر تنفسی حاد (نیمه راست تصویر). در فاز حاد سندرم (نیمه راست تصویر)، سلول‌های پوششی حبابچه‌ها و برونش، هر دو، کنده می‌شوند و غشاهای هیالین غنی از پروتئین روی غشای پایه‌ای که بیرون زده تشکیل می‌شوند. می‌بینید که نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم مویرگی آسیب دیده متصل شده‌اند و بعد از حاشیه‌گزینی از طریق فضای میان‌بافتی وارد فضاهای هوایی پر از مایع غنی از پروتئین شده‌اند. در فضاهای هوایی، ماکروفاژ حبابچه‌ای مرتباً سیتوکین، اینترلوکین ۱، ۶، ۸ و ۱۰ و فاکتور نکروز توموری α (TNF- α) را می‌سازد که موجب تحریک کموتاکسی و فعال شدن نوتروفیل‌ها می‌شود. ماکروفاژها نیز سیتوکین‌های دیگر، شامل اینترلوکین ۱، ۶ و ۱۰ را می‌سازند. اینترلوکین ۱ نیز می‌تواند تولید ماتریکس خارج سلولی توسط فیبروبلاست‌ها را تحریک کند، نوتروفیل‌ها می‌توانند مواد اکسیدان، پروتئازها، لکوترین‌ها، و سایر مولکول‌های پیش‌التهابی نظیر عامل فعال‌کننده پلاکت (PAF) را بسازند. تعدادی از میانجی‌های ضدالتهابی نیز در فضای حبابچه حضور دارند که شامل آنآگوئیست گیرنده اینترلوکین ۱، گیرنده محلول عامل نکروز تومور، اتوانتی‌بادی‌های ضد اینترلوکین ۸ و سیتوکین‌هایی نظیر اینترلوکین ۱۰ و ۱۱ (نشان داده شده‌اند) می‌باشند. ورود مایع ادم غنی از پروتئین به داخل حبابچه‌ها منجر به غیرفعال شدن سورفاکتانت شده است. MIF= macrophage inhibitory factor



شکل ۴-۳۲۲ CT اسکن قفسه سینه که معرف مرحله آگزودایتو ARDS است، آتلکتازی و خیز آلوئولی در قسمت‌های اتکایی (dependent) ریه بارز است.

ریه‌ها دیده می‌شود (**شکل ۲-۳۲۲**). هرچند این یافته‌های پرتونگاری از مشخصات بارز ARDS و هستند اما اختصاصی نبوده و ممکن است غیرقابل تمایز از خیز ریوی قلبی باشند (**فصل ۳۲۶**). اما برخلاف مورد اخیر، در پرتونگاری ARDS به ندرت بزرگی قلب، افوزیون‌های جنبی یا تغییر الگوی توزیع رگ‌های ریوی دیده می‌شود. CT اسکن قفسه سینه در ARDS، ناهمگونی وسیعی در گرفتاری ریوی نشان می‌دهد (**شکل ۴-۳۲۲**).

از آنجا که یافته‌های زودرس ARDS و ALI غیراختصاصی‌اند، تشخیص‌های دیگر را نیز باید مدنظر داشت. شایع‌ترین تشخیص‌های افتراقی ARDS، خیز ریوی با علت قلبی، پنومونی منتشر، و خونریزی آلوئولی می‌باشند. تشخیص‌هایی که شیوع کمتری دارند شامل بیماری‌های حاد بینابینی ریوی [مثل پنومونیت بینابینی حاد (**فصل ۳۱۵**)، آسیب ایمونولوژیک حاد [مثل پنومونیت ازدیاد حساسیت (**فصل ۳۱۰**)، آسیب توکسیک (مثل پنومونیت پرتوتابی؛ **فصل ۲۶۳**)، و خیز ریوی نوروزنیک (**فصل ۴۷e**) می‌باشند.

مرحلهٔ پرولیفراتیو (تکثیری) این مرحله از ARDS معمولاً ۷-۲۱ روز به طول می‌انجامد. اکثر بیماران به سرعت بهبود می‌یابند و در این مرحله از دستگاه تهویه مکانیکی جدا می‌شوند. به رغم این بهبودی، هنوز هم بسیاری دچار تنگی

نفس، تاکی پنه و هیپوکسمی خواهند بود. برخی بیماران دچار آسیب پیشروندهٔ ریوی و تغییرات اولیهٔ فیبروز ریوی در مرحلهٔ پرولیفراتیو می‌شوند. از نظر بافت‌شناسی، اولین علایم بهبودی، اغلب در این مرحله پدیدار می‌شوند، به طوری که ترمیم ریه آغاز شده، آگزوداهای آلوئولی جای خود را به بافت فیبرو می‌دهند (ارگانیزه می‌شوند)، و ارتشاح ریوی از نوتروفیل‌ها به سمت لنفوسیت‌ها شیفت پیدا می‌کند. طی این فرآیند ترمیم، پنوموسیت‌های II در طول غشاهای پایه‌ای آلوئل‌ها تکثیر می‌یابند. این سلول‌های تخصصی اپی‌تلیومی، سورفاکتانت ریوی جدید ساخته و به پنوموسیت‌های I تمایز می‌یابند.

مرحلهٔ فیبروزسازی هرچند بسیاری از بیماران مبتلا به ARDS، ظرف ۳-۴ هفته پس از آسیب اولیهٔ ریوی، عملکرد ریه را باز می‌یابند، اما برخی وارد مرحلهٔ فیبروتیک می‌شوند که ممکن است نیاز به حمایت طولانی‌مدت با تهویه مکانیکی و/یا اکسیژن تکمیلی داشته باشد. از نظر بافت‌شناسی، در این مرحله، خیز آلوئولی و آگزودای التهابی مراحل قبلی، جای خود را به فیبروز گستردهٔ مجاری هوایی و فضای بینابینی می‌دهند. ساختار آسینوسی (انگورکی) کاملاً به هم می‌خورد، و تغییرات شبیه آمفیژم به صورت حباب‌های غول‌آسا^۱ ایجاد می‌شود. تکثیر فیبروتیک لایهٔ اینتیمیای رگ‌های ریز ریوی، منجر به انسداد پیشروندهٔ رگ‌ها و هیپرتانسیون ریوی می‌شود. تبعات فیزیولوژیک شامل افزایش خطر پنوموتوراکس، کاهش قابلیت اتساع ریه، و افزایش فضای مردهٔ ریوی می‌شود. بیماران در این مرحلهٔ دیررس، موربیدیت قابل توجهی خواهند داشت. در پیوستی ریه، شواهد فیبروز ریوی در هر مرحله از ARDS با افزایش مرگ‌ومیر همراه است.

سندرم زجر تنفسی

درمان

اصول کلی

کاهش‌هایی که اخیراً در مرگ‌ومیر ARDS/ALI رخ داده‌اند، عمدتاً نتیجهٔ پیشرفت‌های کلی در مراقبت از بیماران بدحال بحرانی می‌باشند (**فصل ۳۲۱**). بنابراین، مراقبت از این بیماران مستلزم توجه به این موارد است: (۱) شناسایی و

مرگومیر شده است.

پیشگیری از کلاپس آلوئولی در ARDS وجود مایع آلوئولی و بینابینی و فقدان سورفاکتانت می تواند منجر به کاهش شدید قابلیت اتساع ریوی شود. بدون افزایش فشار انتهای بازدمی، ممکن است در انتهای بازدم، کلاپس قابل توجه آلوئولی رخ داده و اکسیژن رسانی را مختل کند. در اکثر مراکز بالینی، فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) به طور حدسی به گونه ای تنظیم می شود که FI_{O_2} کم شده و Pa_{O_2} به حداکثر برسد. در اکثر ونتیلاتورهای مکانیکی مدرن، می توان یک منحنی فشار - حجم پایدار^۳ را برای دستگاه تنفسی ایجاد کرد. نقطه بازگشت در منحنی پایین رو، نشان دهنده باز شدن آلوئولی (یا "نیروگیری"^۴) می باشد. اگر در بیمار مبتلا به ARDS فشار این نقطه معمولاً ۱۵-۱۲ mmHg باشد، از نظر تئوری یک "PEEP مطلوب" برای نیروگیری آلوئولی تلقی می شود. تصور می شود، تنظیم PEEP روی نقطه عطف موج پایین رو در منحنی پایدار حجم - فشار، باعث باز نگهداشتن ریه شده، اکسیژن رسانی را بهتر کرده و مانع از آسیب ریوی می شود. سه کار آزمایی بزرگ تصادفی شده با هدف بررسی اثر راهکارهای مبتنی بر PEEP در باز نگهداشتن ریه ها انجام شده اند. در هر سه کار آزمایی بالا، بهبود عملکرد ریه مشهود بود، اما تفاوت معنی داری در نرخ کلی مرگ و میر دیده نشد. تا به دست آمدن داده های بیشتر پیرامون فایده بالینی PEEP بالا، توصیه می شود PEEP به گونه ای تنظیم شود که FI_{O_2} حداقل بوده و Pa_{O_2} در حد بهینه باشد (فصل ۳۲۳). اندازه گیری فشار ازوفاز یال با هدف برآورد فشار ترانس پولمونی می تواند به تشخیص PEEP بهینه در برخی بیماران کمک کند.

اکسیژن رسانی را می توان با افزایش فشار میانگین راه هوایی بهتر کرد، این کار با روش "تهویه با نسبت معکوس" انجام می گیرد. در این تکنیک، زمان دم (I) به قدری طولانی می شود که از زمان بازدم (E) طولانی تر باشد ($I:E > 1:1$). با کاهش زمان بازدم، پرهوایی دینامیک باعث افزایش فشار انتهای بازدمی می شود که مشابه با PEEP تجویز شده برای ونتیلاتور می باشد. این شیوه تهویه، مزیت افزایش اکسیژن رسانی را همراه با کاهش فشارهای اوج، نسبت به

درمان اختلالات جراحی و طبی زمینه ای (مثل سپسیس، آسپیراسیون، تروما)؛ (۲) کم کردن اقدامات طبی و عوارض آنها؛ (۳) پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی، تجویز بیش از حد داروهای آرامبخش، خونریزی معدی - روده ای، و عفونت های کاتتر سیاهرگ مرکزی؛ (۴) شناسایی سریع عفونت های بیمارستانی؛ و (۵) تغذیه مناسب و کافی.

کار با تهویه مکانیکی

(فصل ۳۲۳ را نیز ببینید) بیمارانی که واجد ملاک های بالینی ARDS هستند، اغلب به دلیل افزایش کار تنفسی و هیپوکسمی پیشرونده دچار خستگی شده و نیاز به تهویه مکانیکی پیدا می کنند.

آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور تهویه مکانیکی می تواند نجات دهنده زندگی بیمار باشد، اما در عین حال می تواند آسیب ریوی را هم وخیم تر بنماید. مدل های آزمایشگاهی نشان داده اند که ظاهراً آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور نیاز به دو فرآیند دارد: متسع شدن مکرر آلوئول و کلاپس مکرر آن. همان طور که به وضوح در CT اسکن می توان دید (شکل ۴-۳۲۲)، ARDS یک بیماری ناهمگن (نامتجانس) است که اصولاً قسمت های اتکایی ریه را گرفتار کرده و سایر قسمت ها نسبتاً سالم باقی می مانند. به دلیل قابلیت اتساع متفاوت، تلاش برای پرها کردن کامل ریه متراکم ممکن است باعث اتساع بیش از حد و آسیب به نواحی سالم تر ریه شود. آسیب ناشی از ونتیلاتور را می توان در مدل های آزمایشگاهی ALI دید، در این موارد، تهویه با حجم جاری بالا منجر به آسیب مضاعف و هم افزای آلوئولی می شود.

یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده با گروه شاهد که در مقیاس بزرگ توسط "مؤسسات ملی سلامت" (در امریکا) و تحت هدایت "شبکه ARDS"^۵ انجام گرفت، تهویه با حجم جاری پایین (۶ mL به ازای هر کیلوگرم از وزن تخمینی بدن) را با تهویه با حجم جاری مرسوم (۱۲ mL به ازای هر کیلوگرم از وزن تخمینی بدن) مقایسه نمود. میزان مرگومیر در بیمارانی که با حجم جاری پایین درمان شدند (۳۱٪) به مراتب پایین تر از بیمارانی بود که با حجم جاری مرسوم درمان شدند (۴۰٪). این افزایش میزان بقا، تا به امروز بیش از هر اقدام درمانی دیگری در ARDS باعث کاهش

1. synergistic

2. ARDS Network

3. static

4. recruitment

کنترل مایعات

(نیز، رک فصل ۳۲۱) افزایش نفوذپذیری رگهای ریوی منجر به خیز آلوئولی و بینابینی سرشار از پروتئین می شود که از ویژگی های محوری ARDS است. به علاوه، اختلال در انسجام رگی، اثر مضاعف روی افزایش طبیعی آب خارج رگی در ریه دارد که متعاقب افزایش فشار دهلیز چپ روی می دهد. اگر فشار پر شدن دهلیز چپ، در حد طبیعی یا پایین حفظ شود، خیز ریوی کم شده و مانع از کاهش هرچه بیشتر اکسیژن سرخرگی و قابلیت اتساع ریه می شود؛ بدین ترتیب، شاخص های مکانیکی ریوی بهتر شده، زمان اقامت در ICU و استفاده از تهویه مکانیکی کوتاه تر شده و مرگومیر در بیماران هر دو شاخه طبی و جراحی پایین می آید. بنابراین تلاش های قاطعانه برای کاهش فشارهای پر شدن دهلیز چپ که با محدودیت مایعات و داروهای مدر انجام می شود، بخش مهمی از درمان ARDS بوده و فقط هیپوتانسیون و کاهش خونرسانی به اعضای حیاتی مثل کلیه ها ممکن است محدودیت هایی برای آن ایجاد کنند.

بلاک عصبی - عضلانی

در ARDS شدید، آرامبخشی (sedation) به تنهایی برای همگام سازی بیمار - ونتیلاتور، کافی نیست و نیاز به تهویه حمایتی ریه وجود دارد. این مشکل بالینی اخیراً در یک کارآزمایی تصادفی شده چند مرکزی و کنترل شده با پلاسبو با زمینه ارزیابی بلاک زود هنگام عصبی - عضلانی (با سیس آترواکوریوم بسیلات) برای ۴۸ ساعت، مورد بررسی قرار گرفت. در ARDS شدید، بلوک زود هنگام عصبی عضلانی میزان بقا و روزهای فاقد ونتیلاتور را بدون افزایش ضعف عضلانی ایجاد شده در ICU، بیش تر می کند. این یافته های ارزشمند از به کارگیری زود هنگام بلاک عصبی عضلانی در صورت نیاز برای تسهیل تهویه مکانیکی در ARDS شدید، حمایت می کند. هرچند این نتایج باید قبل از به کارگیری گسترده در طبابت، مجدداً ارزیابی شود.

گلوکوکورتیکوئیدها

تلاش های زیادی برای درمان مراحل زودرس و دیررس

تهویه مرسوم دارد. هرچند "تهویه با نسبت معکوس" می تواند اکسیژن رسانی را بهتر کرده و به کاهش FI_{O_2} (تا حد کمتر یا مساوی ۰/۶) کمک کند تا مسمومیت احتمالی با اکسیژن ایجاد نشود، اما تغییرری در مرگومیر ARDS با این شیوه مشاهده نشده است. مانور نیروگیری که به طور گذرا PEEP را افزایش می دهند تا باعث باز شدن ریه آلتکتاتیک شوند نیز می توانند اکسیژن رسانی را افزایش دهند، اما تأثیر آنها در کاهش مرگ و میر ثابت نشده است.

چندین کارآزمایی تصادفی شده نشان داده اند، تهویه مکانیکی در وضعیت دمرو^۱، اکسیژن گیری سرخرگی را بهتر می کند، اما اثر آن بر روی بقا و سایر پیامدهای بالینی نامعلوم است. به علاوه، چنانچه تیم مراقبت بحرانی تجربه ای با وضعیت "دمرو" نداشته باشند، تغییر وضعیت بیماران ممکن است خطرناک باشد و باعث جدا شدن تصادفی لوله تراشه، کنده شدن کاتترهای سیاهرگ مرکزی و آسیب ارتوپدیک شود.

راهبردهای دیگر در تهویه مکانیکی

چندین راهبرد دیگر در تهویه مکانیکی بیماران ARDS به کار رفته که با استفاده از تجهیزات پیشرفته بوده و اغلب آنها، نتایج مختلط یا مایوس کننده در بزرگسالان داشته اند. این راهبردها عبارتند از تهویه پرفرکانس (HFV)^۲ یعنی تهویه با حداکثر سرعت تنفسی (۲۰-۵۰ چرخه در هر ثانیه) و حجم های جاری پایین (۱-۲ mL/kg). پژوهش های در حال انجام روی "تهویه نسبی مایع"^۳ (PLV) با پرفلوئورکربن^۴، نتایج امیدبخش مقدماتی در بهبود عملکرد ریوی بیماران ARDS داشته است، اما هنوز مزیتی برای میزان بقا نشان نداده است. درمان جابگزینی ریه با اکسیژن گیری غشایی برون پیکری^۵ (ECMO) میزان بقا را در سندرم زجر تنفسی نوزادان بهتر می کند. این روش ممکن است در برخی بزرگسالان مبتلا به ARDS نیز مفید واقع شود.

داده هایی که از کارآمدی درمان های "مکمل" ونتیلاتور (مثل PEEP بالا، مانورهای باز شدن ریه، تهویه با نسبت معکوس، وضعیت دمرو، HFV، ECMO، و PLV) حمایت کنند هنوز تکمیل نشده اند، بر این اساس این روش ها برای درمان اولیه انجام نمی شود و به عنوان درمان نجات دهنده هستند (rescue).

1. prone
2. high-frequency ventilation
3. partial liquid ventilation
4. perfluorocarbon
5. extracorporeal membrane oxygenation

توصیه‌های مبتنی بر شواهد برای
درمان ARDS

جدول ۳-۳۲۲

درمان	توصیه‌ها*
تهویه مکانیکی:	
A	حجم جاری پایین
B	کم کردن فشارهای پر شدن دهلیز چپ
C	PEEP بالا یا "ریه باز"
C	حالت بدنی دمر (prone)
C	مانورهای فراخوانی (Recruitment)
D	تهویه با فرکانس بالا
C	ECMO
A	بلاک عصبی عضلانی زودهنگام
D	گلوکوکورتیکوئیدها
D	جبران سورفاکتانت، اکسید نیتریک استنشاقی و سایر درمانهای ضدالتهابی (مثل کتوکونازول، PGE ₁ و NSAIDs)

* (A) درمان توصیه‌شده براساس شواهد بالینی قوی از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده. (B) درمان توصیه‌شده براساس اطلاعات بالینی حمایتی اما محدود. (C) شواهد نامعین؛ فقط به عنوان درمان جایگزین توصیه می‌شود. (D) توصیه می‌شود با توجه به مؤثر بودن درمان معمول، از درمان‌های مبتنی بر شواهد استفاده نشود.

PEEP= positive end-expiratory pressure;

ECMO= extracorporeal membrane oxygenation;

PGE₁= prostaglandin E₁;

NSAIDs= nonsteroidal anti-inflammatory drugs

ARDS با گلوکوکورتیکوئیدها صورت گرفته تا این التهاب ریوی بالقوه وخیم کاهش یابد، اما فقط مطالعات اندکی سودمندی این درمان را نشان داده‌اند. شواهد فعلی، از مصرف دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان ARDS حمایت نمی‌کند.

درمان‌های دیگر

کارآزمایی‌های بالینی با درمان جایگزینی سورفاکتانت و همچنین درمان‌های متعدد دیگر، نتایج مایوس‌کننده داشته‌اند. به همین ترتیب، اکسید نیتریک (NO) استنشاقی، اکسیژن‌رسانی در ARDS را به طور گذرا بهبود می‌بخشد، اما هیچ بهبود قابل توجهی در میزان بقا یا کاهش زمان استفاده از تهویه مکانیکی مشاهده نشده است.

توصیه‌ها

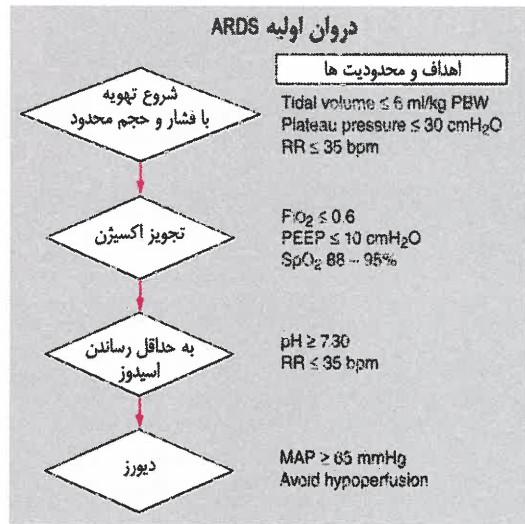
کارآزمایی‌های بالینی زیادی در حال انجام است تا فرجام بیماران ARDS را بهتر کنند؛ اکثر آنها در تغییر سیر طبیعی بیماری ناموفق بوده‌اند. هرچند نتایج کارآزمایی‌های بالینی بزرگ را باید با احتیاط برای یک بیمار خاص تعمیم داد، اما توصیه‌های مبتنی بر شواهد^۱ برای درمان ARDS در **جدول ۳-۳۲۲** خلاصه شده‌اند و الگوریتمی برای اهداف درمانی اولیه و محدودیت‌های درمان ARDS در **شکل ۳-۳۲۲-۵** آمده است.

پیش‌آگهی

مرگ‌ومیر برآوردهایی که اخیراً در مورد مرگ‌ومیر ARDS انجام گرفته، بین ۲۶-۴۴ درصد است. ناهمگونی‌های قابل توجهی وجود دارند اما گرایش به سوی فرجام‌های بهتر ARDS مشهود است. جالب است که مرگ‌ومیر ARDS عمدتاً قابل انتساب به علل غیرریوی می‌باشد، و سپسیس و نارسایی عضوی غیرریوی، مسئول بیش از ۸۰٪ مرگ‌ها هستند. بنابراین احتمالاً، بهبود میزان بقا ثانویه به پیشرفت‌های صورت گرفته در مراقبت از بیماران دچار عفونت/سپسیس و بیماران مبتلا به نارسایی چند عضوی (فصل ۳۲۱) می‌باشد.

عوامل مازور خطر ساز مرگ‌ومیر در ARDS، غیرریوی‌اند. سن بالا یک عامل خطر ساز مهم است. مرگ‌ومیر بیماران بالای ۷۵ ساله (حدود ۶۰٪) به مقدار قابل

توجهی بیش از بیماران زیر ۴۵ ساله (حدود ۲۰٪) است. همچنین مرگ‌ومیر بیماران بالای ۶۰ ساله مبتلا به ARDS و سپسیس، سه برابر مرگ‌ومیر بیماران زیر ۶۰ ساله است. وجود نارسایی عضوی قبلی به دلیل بیماری داخلی مزمن، عامل خطر ساز مهم دیگری برای افزایش مرگ‌ومیر است. بالاخص، بیماری مزمن کبدی، سیروز، سوءمصرف مزمن الکل، تضعیف ایمنی به مدت طولانی، سپسیس، بیماری کلیوی مزمن، هر نارسایی عضوی غیر ریوی، و افزایش نمرات APACHE-II (فصل ۳۲۱) با افزایش مرگ‌ومیر ARDS ارتباط داشته‌اند. مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به ARDS به دلیل آسیب مستقیم ریوی (شامل پنومونی، کوفتگی ریوی،



شکل ۵-۳۲۲ الگوریتم درمان اولیه ARDS. کارآزمایی‌های بالینی، اهداف درمانی مبتنی بر شواهدی را برای رویکرد گام به گام به تهویه مکانیکی، تهویه مکانیکی، تجویز اکسیژن، اصلاح اسیدوز و دیورز در بیماران بدحال مبتلا به ARDS فراهم کرده‌اند.

و آسیب‌رسانی (جدول ۱-۳۲۲)، تقریباً دو برابر مرگ‌ومیر علل غیرمستقیم آسیب ریوی است. همچنین بیماران جراحی و ترومایی مبتلا به ARDS، به‌ویژه آنها که آسیب مستقیم ریوی ندارند، میزان بقای بهتری نسبت به بقیه بیماران ARDS دارند.

افزایش زود هنگام (در عرض ۲۴ ساعت از تظاهر) در فضای مرده ریوی (< 0.06) و هیپوکسمی شدید شریانی ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) پیش‌بینی‌کننده خطر افزایش یافته مرگ‌ومیر ناشی از ARDS است؛ هرچند ارزش افزوده کمی در سایر اندازه‌گیری‌های شدت آسیب ریوی در پیش‌بینی مرگ‌ومیر ARDS وجود دارد، شامل سطوح PEEP ($\leq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$)، کمپلایانس سیستم تنفسی ($\leq 40 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$)، گسترش ارتشاح آلوئولی در رادیوگرافی قفسه سینه، و حجم بازدمی اصلاح شده در دقیقه ($\geq 10 \text{ L/min}$).

بازگشت عملکرد در زنده ماندگان از ARDS
هرچند بسیاری از بیماران ARDS دچار نارسایی مزمن

ریوی شده و برای زنده ماندن، متکی بر تهویه مکانیکی خواهند بود، اما به دلیل وجود توان بهبودی در ریه، اکثر بیماران مجدداً عملکرد نسبتاً طبیعی ریوی را باز می‌یابند. معمولاً حداکثر عملکرد ریوی ظرف ۶ ماه باز می‌گردد. یک سال بعد از خارج کردن لوله تراشه، در بیش از یک سوم زنده ماندگان از ARDS، مقادیر اسپیرومتری و ظرفیت انتشار، طبیعی خواهد بود. اکثر بیماران دیگر نیز فقط ناهنجاری‌های خفیفی در عملکرد ریوی خواهند داشت. برخلاف خطر مرگ‌ومیر، ارتباط محکمی بین وسعت آسیب ریوی در ابتدای ARDS با باز یافت عملکرد ریوی وجود دارد. پایین بودن قابلیت اتساع استاتیک ریوی، بالا بودن PEEP مورد نیاز، طولانی بودن مدت استفاده از تهویه مکانیکی، و بالا بودن نمرات آسیب ریوی، همگی بازگشت ضعیف عملکرد ریوی ارتباط دارند. قابل آن‌که، وقتی عملکرد فیزیکی ۵ سال بعد از ARDS ارزیابی می‌شود، محدودیت فعالیتی و کیفیت فیزیکی کاهش یافته زندگی علی‌رغم عملکرد ریوی نرمال یا نزدیک به نرمال، دیده می‌شود. در مراقبت از زنده ماندگان از ARDS باید به بار (burden) قابل توجه علایم هیجانی و تنفسی توجه داشت. میزان بالایی از افسردگی و فشار روانی بعد از سانحه^۱ (PTSD) در زنده ماندگان از ARDS وجود دارد.

حمایت تهویه‌ای مکانیکی

Bartolome R. Celli

حمایت تهویه‌ای مکانیکی

تهویه مکانیکی، یک روش درمانی است که برای کمک به تنفس خودبخودی یا به عنوان جایگزین تنفس خودبخودی به کار می‌رود. این موارد توسط دستگاه‌های خاصی است که می‌تواند عملکرد تهویه‌ای را حمایت کرده و اکسیژناسیون را از طریق بکارگیری گاز با محتوای اکسیژن بالا و فشار مثبت بهبود بخشد. اندیکاسیون اصلی شروع تهویه مکانیکی، نارسایی تنفسی است؛ نارسایی تنفسی دو نوع است:

1. posttraumatic stress disorder

تهویه مکانیکی ممکن است پیش از انجام این بررسی‌ها اندیکاسیون داشته باشد.

انواع تهویه مکانیکی

به طور کلی دو روش متمایز برای تهویه بیماران وجود دارد: تهویه غیرتهاجمی (NIV) و تهویه تهاجمی یا تهویه مکانیکی (MV) مرسوم.

تهویه غیرتهاجمی

تهویه غیرتهاجمی به دلیل کارایی بالا در برخی شرایط (مانند نارسای تنفسی حاد و مزمن) و داشتن عوارض کمتر (از جمله عوارضی مانند پنومونی و ترومای نای - حنجره) مقبولیت روزافزونی یافته است. تهویه غیرتهاجمی معمولاً با بهره‌گیری از ماسک صورت یا ماسک بینی (مانند ماسک‌هایی که از گذشته برای درمان آپنه خواب به کار می‌روند) انجام می‌شود. کارایی بالای تهویه غیرتهاجمی در بیماران مبتلا به نارسای تنفسی ناشی از حملات حاد COPD به اثبات رسیده است؛ این نوع تهویه عمدتاً از طریق تهویه با فشار مثبت و دوسطحی مجاری هوایی^۱ یا تهویه با حمایت فشاری^۲ انجام می‌گیرد. در هر دو روش، یک فشار مثبت از پیش تعیین شده، در طول دم و یک فشار پایین‌تر در طول بازدم، در ماسک اعمال می‌گردد. بیماران هوشیار هر دو روش را به خوبی تحمل می‌کنند؛ در هر دو روش، انطباق بیمار و دستگاه تهویه در حد بهینه است. محدودیت اصلی برای کاربرد گسترده این روش‌ها، عدم تحمل برخی بیماران است، زیرا ماسک به کار رفته در NIV می‌تواند باعث ناراحتی فیزیکی و روانی بیماران شود. همچنین NIV در کسانی که دچار نارسای تنفسی هیپوکسمیک حاد هستند، موفقیت محدودی دارد؛ در این بیماران، لوله‌گذاری درون نای و تهویه مکانیکی مرسوم، همچنان روش انتخابی برای تهویه است.

مهم‌ترین گروهی که از NIV سود می‌برند، آن دسته از افراد مبتلا به حملات حاد COPD هستند که حملات آنها منجر به اسیدوز تنفسی ($pH < 7.35$) شده است. تجارب به دست آمده از چندین کارآیی تصادفی شده نشان می‌دهند که در بیماران مبتلا به نارسای تهویه‌ای (که با pH خون بین

نارسای تنفسی هیپوکسمیک (زمانی نارسای تنفسی هیپوکسمیک وجود دارد که علی‌رغم افزایش O_2 دمی، اشباع اکسیژن شریانی، زیر ۹۰ درصد باشد) معمولاً به علت عدم تطابق تهویه - خورسانی یا شانت می‌باشد. نارسای تنفسی هیپرکریک (ویژگی این نوع نارسای تنفسی این است که فشار CO_2 شریانی بالاتر از ۵۰ mmHg است). به علت کاهش تهویه دقیقه‌ای یا افزایش فضای مرده فیزیولوژیک که تهویه آلوتولی برای برآورد نیازهای متابولیک ناکافی است. زمانی که نارسای تنفسی مزمن باشد، هیچ یک از این دو نوع، اجباراً با تهویه مکانیکی درمان نمی‌شوند، اما در نارسای تنفسی حاد، تهویه مکانیکی ممکن است جان بیمار را نجات دهد.

اندیکاسیون‌ها

شایع‌ترین علل شروع تهویه مکانیکی عبارتند از: نارسای تنفسی حاد همراه با هیپوکسمی (سندرم دیسترس تنفسی حاد، نارسای قلبی همراه با خیز ریوی، پنومونی، سپسیس، عوارض جراحی و تروما)، که به تنهایی مسئول ۶۵ درصد از موارد است، و علل دیگری مانند نارسای تنفسی هیپرکریک (از جمله کوما) در ۱۵ درصد موارد، حملات COPD در ۱۳ درصد موارد، و بیماری‌های عصبی - عضلانی در ۵ درصد موارد. اهداف اصلی تهویه مکانیکی، کاهش بار تنفسی (و از این رو، پرهیز از خستگی ماهیچه‌های تنفسی) و برطرف کردن هیپوکسمی‌های تهدیدکننده حیات و اسیدوز تنفسی پیش‌رونده می‌باشد.

در برخی موارد، تهویه مکانیکی به عنوان روشی کمکی در کنار شکل‌های دیگر درمان استفاده می‌شود؛ از جمله می‌توان به کاربرد این روش به منظور کاهش جریان خون مغز در بیماران دچار افزایش فشار درون مغز اشاره کرد. در هنگام شستشوی معده در موارد مشکوک به مصرف بیش از حد داروها و همچنین در حین اندوسکوپی دستگاه گوارش در بیماران ناپایدار (unstable) به طور شایع از تهویه مکانیکی به همراه لوله‌گذاری درون نای، با هدف پیشگیری از آسپیراسیون محتویات معده استفاده می‌شود. در بیمارانی که در شرایط بحرانی به سر می‌برند، چنانچه به نظر برسد که بیمار در هنگام انجام بررسی‌های تشخیصی و درمانی ممکن است دچار نارسای تنفسی شود، لوله‌گذاری درون نای و

1. bilevel positive pressure ventilation

2. pressure-support ventilation

جدول ۱-۳۲۳ کنترل آندیکاسیون های تهویه غیرتهاجمی

ایست قلبی یا تنفسی

انسفالوبانی شدید

خونریزی گوارشی شدید

ناپایداری همودینامیک

آنژین ناپایدار و سکنه قلبی

تروما یا جراحی صورت

انسداد مجاری هوایی فوقانی

خطر بالای آسپیراسیون و/یا ناتوانی در محافظت از راه های هوایی

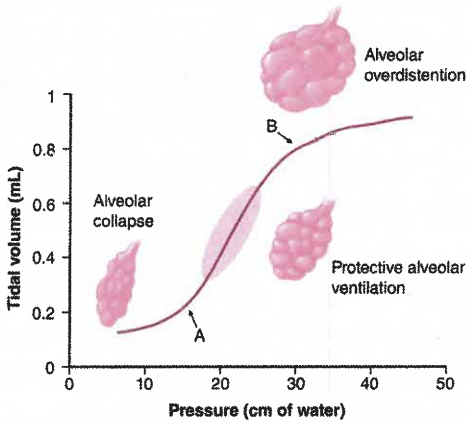
ناتوانی در پاک کردن ترسحات

آن اطمینان حاصل شود. اگر در این بازه زمانی، NIV اثر دلخواه را نداشته باشد، بایستی احتمال نیاز به تهویه مکانیکی مرسوم را مدنظر قرار داد.

تهویه مکانیکی مرسوم تهویه مکانیکی مرسوم به این شکل انجام می شود که یک لوله کافدار به درون نای وارد می شود تا به این وسیله، گازی که شرایط مورد نظر را داشته باشد (گرم، اکسیژنه و مرطوب) به راه های هوایی و ریه ها، در فشاری بالاتر از فشار جو، تحویل گردد. برای پرهیز از آسیب مغزی ناشی از هیپوکسی، باید مراقبت زیادی در طول لوله گذاری انجام گیرد. در برخی بیماران می توان لوله گذاری را بدون تجویز داروهای آرامبخش انجام داد. در بیشتر بیماران، آرامبخشی خفیف می تواند به تسهیل روند لوله گذاری کمک کند. اوپیویدها و بنزودیازپین ها گزینه های خوبی هستند، اما در کسانی که دچار افت کارکرد قلب بوده یا مقاومت عروق سیستمیک آنها پایین است، ممکن است اثر نامطلوبی بر همودینامیک بیمار داشته باشند. مورفین می تواند رهایش را در بیماران دچار آسم تشدید کند؛ فنتانیل، سو فنتانیل، و آلفنتانیل، جایگزین هایی قابل قبولی هستند. کتامین می تواند فشار شریان های سیستمیک را افزایش دهد؛ این دارو با بروز توهم همراه بوده است؛ برای القا و حفظ بیهوشی در کسانی که تحت تهویه مکانیکی هستند، داروهای کوتاه اثر etomidate و پروپوفول مورد استفاده قرار گرفته اند. طول اثر این داروها کوتاه بوده و etomidate با عوارض نامطلوب کمتری بر روی همودینامیک بیماران همراه است، اما این داروها در مقایسه با داروهای قدیمی تر بسیار گران تر هستند. برای پرهیز از فلج عصبی - عضلانی در حین لوله گذاری، باید مراقبت زیادی به عمل آید؛ به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، سندرم لیز تومور، صدمات له کننده^۱، مشکلات طبی که با افزایش سطح پتاسیم سرم همراهند، و سندرم های دیستروفی عضلانی، باید از کاربرد داروهایی که مکانیسم عمل آنها شامل دپولاریزاسیون در پیوندگاه عصبی - عضلانی است، مانند سوکسینیل کولین کلراید خودداری کرد.

۷/۲۵ تا ۷/۳۵ مشخص می گردد)، روش NIV با نرخ پایین شکست (۲۰-۱۵٪) و پیامدهای خوب (کاهش میزان لوله گذاری، کاهش مدت اقامت در بیمارستان، و در برخی مطالعات با کاهش مرگ و میر) همراه است. در کسانی که دچار بیماری شدیدتری بوده و pH آنها زیر ۷/۲۵ است، میزان شکست NIV دارای ارتباط معکوس با شدت اسیدوز تنفسی بوده و هرچه pH پایین تر باشد، میزان شکست بالاتر است. در کسانی که دچار اسیدوز خفیف هستند (۷/۳۵ < pH)، مزیتی نسبت به درمان های مرسوم، شامل تجویز کنترل شده اکسیژن و تجویز دارو برای حملات COPD (از جمله کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، گشادکننده های برونش و در صورت نیاز آنتی بیوتیک ها) ندارد.

علی رغم پیامدهای خوب، NIV در بیشتر موارد نارسایی تنفسی مفید نبوده و در بیمارانی که دچار اختلالات فهرست شده در جدول ۱-۳۲۳ هستند، ممنوع است. تجربیات موجود نشان می دهند که در موارد نامبرده، NIV می تواند باعث به تأخیر افتادن حمایت تهویه ای حیات بخش شده و منجر به آسپیراسیون یا هیپووتیلیاسیون گردد. پس از آغاز NIV، باید بیماران پایش شوند؛ کاهش تعداد تنفس ها و کاهش استفاده از ماهیچه های فرعی تنفسی (ماهیچه های اسکال، استرنوماستوئید، و بین دنده ای)، نشانه های بالینی خوبی هستند که نمایانگر کفایت درمان می باشند. سنجش گازهای خون شریانی (ABG) را بایستی ظرف چند ساعت پس از آغاز NIV انجام داد تا از تأثیر مطلوب آن و همچنین بی خطر بودن ادامه



شکل ۱-۲۲۳ منحنی فرضی فشار-حجم ریه در بیماری که تحت تهویه مکانیکی قرار دارد. چنانچه فشار هوا به زیر نقطه عطف پایینی منحنی (A) سقوط کند، آلوئل‌ها تمایل به بسته شدن دارند، در حالی که اگر فشار بالاتر از نقطه عطف بالایی منحنی (B) باشد، آلوئل‌ها بیش از حد کشیده می‌شوند. در بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی حاد، کلاپس و باز شدن آلوئل‌هایی که در تهویه شرکت دارند با پیامدهای نامطلوبی همراه است. تهویه حفاظتی (protective) (خطوط هاشورزده)، با بهره‌گیری از حجم جاری پایین‌تر (۶ mL) به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و حفظ فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) به منظور پیشگیری از اتساع بیش از حد و کلاپس / باز شدن آلوئل‌ها، باعث بهبود بقا در بیمارانی شده است که تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرند.

تهویه با کنترل کمکی (ACMV) این روش شایع‌ترین حالت مورد استفاده است. در این حالت، یک چرخه دمی که با تلاش دمی بیمار، و یا اگر تلاشی از جانب بیمار در یک مدت زمان مشخص انجام نشود، با سیگنال زمان سنج داخل دستگاه ونتیلاتور آغاز می‌گردد. هر نفسی که داده می‌شود، چه بیمار و چه زمان سنج آغازگر آن باشند، به صورت یک حجم جاری است که مقدار آن توسط اپراتور مشخص شده است. سرعت تهویه یا توسط بیمار و یا به وسیله سرعت حمایتی^۷

اصول تهویه مکانیکی

پس از آن که لوله گذاری انجام شد، اصول پایه‌ای تهویه مکانیکی شامل بهینه سازی اکسیژن رسانی در عین پرهیز از آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور^۱ (VILI) به دنبال کشیدگی بیش از حد یا کلاپس آلوئل‌ها می‌باشد. این مفهوم (که در شکل ۱-۲۲۳ توصیف شده است) مقبولیت زیادی به دست آورده است، زیرا شواهد تجربی و آزمایشگاهی نشان می‌دهند که حجم‌های بالا و فشارهای بالای مجاری هوایی و اتساع بیش از حد و کلاپس ریه‌ها با پیامدهای نامطلوبی همراه می‌باشند. هر چند طبیعی ساختن pH از طریق حذف CO₂، پدیده‌ای مطلوب است، اما آسیب ریوی ناشی از حجم‌ها و فشارهای بالای مورد نیاز برای دستیابی به این هدف، منجر به پذیرش هیپرکاپنه مجاز^۲ شده است. زمانی که از طریق بافر کردن pH، مراقبت لازم در راستای پرهیز از اسیدوز به عمل آید، رویکرد بالا به خوبی توسط بیماران تحمل می‌گردد.

حالت‌های تنظیم و ونتیلاتور

منظور از حالت (mode) دستگاه، شیوه شروع تنفس، کیفیت چرخه‌های آن و محدودسازی تنفس است. آغازگر (trigger) که می‌تواند فعالیت دمی یا سیگنالی مبتنی بر زمان باشد، عاملی است که دستگاه ونتیلاتور به مجرد درک آن، فعالیت تنفسی کمکی را آغاز می‌کند. چرخه اشاره به عواملی دارد که پایان دم را مشخص می‌کنند. به عنوان مثال، در تهویه مبتنی بر چرخه حجمی^۳، دم هنگامی پایان می‌یابد که حجم جاری معینی به بیمار داده شود. انواع دیگر چرخه‌ها عبارتند از: چرخه فشاری و چرخه زمانی. عوامل محدودکننده، مقداری هستند که توسط اپراتور مشخص شده‌اند، مانند فشار راه‌های هوایی که با مبدل‌هایی که در داخل مدار ونتیلاتور وجود دارند، در سرتاسر چرخه تنفسی پایش می‌شوند و اگر این مقادیر مشخص شده افزایش یابند، جریان دمی فوراً قطع می‌شود و مدار ونتیلاتور به فشار اتمسفر یا PEEP معین شده باز می‌گردد. بیشتر بیماران با روش‌های زیر تهویه می‌گردند: تهویه با کنترل کمکی^۴، تهویه اجباری متناوب^۵، و تهویه با حمایت فشاری^۶؛ دو مورد آخر اغلب به طور همزمان استفاده می‌شوند (جدول ۲-۳۲۳).

1. ventilator-induced lung injury
2. permissive hypercapnia
3. volume-cycled ventilation
4. assist control ventilation
5. intermittent mandatory ventilation
6. pressure-support ventilation
7. backup rate

که اپراتور برای دستگاه مشخص نموده است، تعیین می‌گردد و سرعت هر یک از این دو که بیشتر باشد، تهویه با آن سرعت انجام می‌گیرد. ACMV به طور شایع برای آغاز تهویه مکانیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا در صورت عدم وجود درایو تنفسی سالم، تهویه دقیقه‌ای حمایتی را تضمین می‌کند و این امکان را فراهم می‌آورد تا چرخه ونتیلاتور و تلاش دمی بیمار همزمان شوند.

هنگام استفاده از ACMV در کسانی که به دلیل عوامل غیر تنفسی و غیر متابولیک مانند اضطراب، درد یا تحریک راه‌های هوایی، تاکی‌پنه دارند، ممکن است مشکلاتی ایجاد شود. ممکن است آلکالمی تنفسی به وجود آید که موجب میوکلونوس یا تشنج می‌گردد. اگر مکانیک تنفسی بیمار به گونه‌ای باشد که برای بازدم کامل در میان چرخه‌های دمی، زمان کافی وجود نداشته باشد، ممکن است پرهوایی دینامیک^۱ به وجود آید؛ این امر منجر به افزایش فشار درون قفسه سینه می‌شود که اصطلاحاً PEEP خودبخودی خوانده می‌شود. PEEP خودبخودی می‌تواند بازگشت وریدی را محدود کند، برون‌ده قلبی را کاهش و فشار مجاری هوایی را افزایش دهد که به این ترتیب زمینه برای ترومای فشاری (بارو تروما) فراهم می‌شود.

تهویه اجباری متناوب (IMV) در این روش، اپراتور تعداد تنفس‌ها را با حجم ثابتی از هوا که قرار است توسط ونتیلاتور به بیمار داده شود، تنظیم می‌کند؛ بین این نفس‌ها، بیمار می‌تواند به طور خودبخود نفس بکشد. در رایج‌ترین شکل این حالت، که تهویه اجباری متناوب همزمان (SIMV) خوانده می‌شود، تنفس‌های اجباری همزمان با تلاش‌های دمی بیمار، به بیمار داده می‌شوند که فرکانس آنها نیز توسط اپراتور تعیین می‌گردد. چنانچه بیمار نتواند یک تنفس را آغاز کند، ونتیلاتور، نفسی با حجم جاری ثابت به بیمار می‌دهد و زمان سنج داخلی را برای چرخه دمی بعدی مجدداً تنظیم می‌کند. تفاوت SIMV و ACMV در این است که در SIMV، فقط تعداد تنظیم شده تنفس‌ها به کمک ونتیلاتور کمک می‌شود.

SIMV به بیمارانی که تحریک تنفسی سالم دارند اجازه می‌دهد تا ماهیچه‌های دمی خود را در فاصله تنفس‌های کمکی به کار بیندازند. این ویژگی باعث شده است که

SIMV، روشی مفید برای حمایت از بیماران یا جدا کردن بیماران انتوبه از دستگاه باشد. استفاده از SIMV ممکن است در کسانی که دچار تاکی‌پنه هستند دشوار باشد، زیرا این افراد ممکن است در طول چرخه دمی برنامه‌ریزی شده تلاش کنند که عمل بازدم انجام دهند. زمانی که این پدیده روی می‌دهد، ممکن است فشار راه‌های هوایی از حد فشار دمی فراتر رود، که در این حالت، تنفس به کمک ونتیلاتور قطع شده و حجم دقیقه‌ای ممکن است از میزان تنظیم شده توسط اپراتور کمتر گردد. در این شرایط، چنانچه تاکی‌پنه در پاسخ به اسیدوز متابولیک یا تنفسی ایجاد شده باشد، تغییر روش و استفاده از ACMV، تهویه دقیقه‌ای را افزایش خواهد داد و به طبیعی‌نمودن pH کمک خواهد کرد و در این حین، امکان ارزیابی بیشتر فرایند زمینه‌ساز و درمان آن فراهم می‌گردد.

تهویه با حمایت فشاری^۲ (PSV) در این حالت تهویه توسط خود بیمار آغاز می‌شود، چرخه جریانی دارد و دارای محدودیت فشاری است. PSV، یک کمک تنفسی درجه‌بندی شده را ارائه می‌کند. تفاوت این حالت با دو حالت دیگر در این است که اپراتور برای تقویت هر تلاش تنفسی خودبخودی، به جای حجم، سطح فشار را تنظیم می‌کند. سطح فشار با مشاهده دفعات تنفس بیمار تنظیم می‌گردد. در طی PSV، زمانی که جریان هوای دمی از حد مشخص پایین‌تر بیاید، مرحله دمی ختم می‌شود؛ در بیشتر ونتیلاتورها، این میزان جریان را اپراتور نمی‌تواند تنظیم کند. زمانی که از PSV استفاده می‌شود، بیماران تنها زمانی کمک ونتیلاتور را دریافت می‌کنند که ونتیلاتور متوجه تلاش بیمار برای عمل دم شود. PSV اغلب در کنار SIMV به کار می‌رود تا اطمینان حاصل شود که در بیماران دچار کاهش تحریک تنفسی، حمایت مبتنی بر چرخه حجمی^۳ به عمل می‌آید. PSV را اکثر بیمارانی که در حال جداسدن از دستگاه هستند، به خوبی تحمل می‌کنند؛ پارامترهای PSV را می‌توان به گونه‌ای تنظیم نمود که حمایت کامل یا تقریباً کامل تهویه‌ای را فراهم کند و سپس می‌توان آن را قطع نمود تا به تدریج ماهیچه‌های تنفسی به کار بیفتند.

1. dynamic hyperinflation 2. pressure-support ventilation
3. volume-cycled backup

جدول ۳۲۳-۲ ویژگی‌های رایج‌ترین اشکال تهویه مکانیکی						
معایب	مزیت‌ها	آغازگر محدودیت چرخه	قابل	متغیرهای وابسته (قابل)	متغیرهای مستقل (قابل)	حالت تنظیم و تیتل‌تور
پتانسیل هیپروتنیلاسیون، ترومای فشاری و ترومای حجمی	کنترل بیمار تهویه تضمین شده	تلاش بیمار زمان سنج محدودیت فشاری	قله، میانگین و کف فشار	پایش توسط کاربر)	تنظیم توسط کاربر)	تهویه با کنترل کمکی (ACMV)
هر نفس مؤثر، یک حجم را برای ونتیلاتور ایجاد می‌کند	کنترل بیمار	تلاش بیمار	نسبت زمان دم به بازدم	ABG	حجم جاری	تهویه اجباری متناوب (IMV)
پتانسیل عدم هماهنگی بیمار و دستگاه وجود دارد	راحتی ناشی از تنفس خودبخود	زمان سنج محدودیت فشاری	نسبت زمان دم به بازدم	تهویه دقیقه‌ای	سرعت اجباری و تیتل‌تور	تهویه با کنترل کمکی (ACMV)
ممکن است منجر به هیپروتنیلاسیون شود	تهویه تضمین شده	محدودیت فشاری	قله، میانگین و فشار مجاری هوایی	تهویه دقیقه‌ای	PEEP	تهویه با کنترل کمکی (ACMV)
عدم حمایت توسط زمان سنج ممکن است منجر به هیپوونتیلاسیون شود	کنترل بیمار	محدودیت فشاری	حجم جاری	سرعت تنفس	سطح فشاری	تهویه با حمایت فشاری (PSV)
وحدود ماسک ممکن است باعث عدم راحتی بیمار و کبودی صورت شود	کنترل بیمار	محدودیت فشاری	حجم جاری	سرعت تنفس	سطح فشاری و بازدمی	تهویه با حمایت فشاری (NIV)
نشست هوا شایع است	کبودی صورت شود	جریان دمی	سرعت تنفس	تهویه دقیقه‌ای	سطح فشاری	تهویه با حمایت فشاری (NIV)
هیپوونتیلاسیون	نشست هوا شایع است	جریان دمی	سرعت تنفس	تهویه دقیقه‌ای	سطح فشاری	تهویه با حمایت فشاری (NIV)

راهبردهای تهویه ای غیر مرسوم چندین راهبرد تهویه ای غیر مرسوم با هدف بهبود اکسیژن رسانی و کاهش مرگ و میر در نارسایی هیپوکسمیک تنفسی پیشرفته به کار گرفته شده اند. این راهبردها شامل تهویه نوسانی با فرکانس بالا (HFOV)، تهویه با رهایش فشار مجاری هوایی^۵ (ARRV)، اکسیژناسیون غشایی خارج بدنی^۶ (ECMO) و تهویه مایعی نسبی^۷ (PLV) با استفاده از پرفلوروکربنها می باشند. هر چند در گزارش های موردی و مطالعات کوچک کنترل نشده، نتایج مفیدی نشان داده شده است، اما کار آزمایی های تصادفی نشده کنترل شده نتوانسته اند این فایده را در پیامد بالینی بیماران نشان دهند. در حال حاضر می توان این رویکردها را به عنوان "تیر آخر" برای بیمارانی که هیپوکسمی مقاوم به درمان های مرسوم دارند، در نظر گرفت. قراردادن بیمار در وضعیت خوابیده به شکم (prone) در موارد هیپوکسمی مقاوم به درمان مورد بررسی قرار گرفته است، زیرا از نظر تئوری، این وضعیت باعث بهبود انطباق تهویه - پرفوزیون^۸ می گردد. هر چند از لحاظ نظری، این کار ساده و جذاب به نظر می رسد، اما کار آزمایی های تصادفی شده ای که به تازگی بر روی بیماران دچار آسیب ریوی حاد انجام شده اند، نتوانسته اند افزایش میزان بقا را با استفاده از این وضعیت نشان دهند، هر چند تا حدی مزایای فیزیولوژیک گذرا داشته است. گاز اکسید نیتریک (NO) دارای اثر گشادکنندگی برونش ها و رگ های ریوی است و اگر از طریق راه های هوایی تجویز شود می تواند اکسیژن گیری را در بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی هیپوکسمیک پیشرفته بهبود بخشد. با این حال این روش باعث بهبود پیامدها در بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی هیپوکسمیک پیشرفته نشده است.

راهبردهای نویدبخش جدیدی برای بهبود هماهنگی زمانی بیمار و دستگاه (که یکی از مشکلات اصلی تهویه مکانیکی است) در راهند. در حال حاضر، ونتیلاتورهای جدیدتر و پیشرفته تر این امکان را فراهم می آورند تا بیماران، با تلاش خود، دستگاه را راه بیندازند؛ در این

تهویه با کنترل فشار^۱ (PCV) این نوع تهویه، با تنظیم زمانی آغاز می شود، چرخه های زمانی دارد و فشار آن محدود شده است. در طول مرحله دم، فشار معینی بر دهانه راه های هوایی اعمال می شود. از آنجایی که فشار دمی راه های هوایی توسط اپراتور مشخص شده است، حجم جاری و سرعت جریان دمی، متغیرهای وابسته ای هستند که توسط اپراتور مشخص نمی گردند. PCV روش ارجح برای تهویه بیمارانی است که می خواهیم در آنها، اوج (peak) فشار راه های هوایی را تنظیم کنیم (مانند افرادی که از قبل دچار ترومای فشاری^۲ بوده اند) و یا کسانی که تحت عمل جراحی قفسه سینه قرار گرفته اند (در این افراد باید نیروهای کششی در دو طرف خط بخیه محدود باشد). هنگامی که از PCV استفاده می شود، باید تهویه دقیقهای و حجم جاری را به طور دقیق پایش نمود؛ تهویه دقیقهای با تغییر سرعت یا تغییر میزان کنترل فشار (که موجب تغییر حجم جاری می گردد) تغییر می کند.

تهویه با نسبت معکوس^۳ (IRV) این روش، شکلی تغییر یافته از PCV است که مستلزم طولانی شدن زمان دم و کوتاه شدن متناسب زمان بازدم است. از این روش در بیماران دچار ناسایی تنفسی هیپوکسمیک شدید استفاده شده است. این رویکرد باعث افزایش میانگین فشار متسع کننده^۴ آلوتل ها، بدون افزایش فشار اوج راه های هوایی می شود. عقیده بر این است که IRV در کنار PEEP می تواند آلوتل های کلاپس شده را باز کرده و اکسیژن رسانی را بهبود ببخشد، اگرچه هیچ داده ای از مطالعات بالینی نشان نداده که IRV نتایج را بهتر می کند.

فشار مثبت مداوم مجاری هوایی (CPAP) چنین حالتی را نمی توان تهویه حمایتی واقعی در نظر گرفت، زیرا همه تهویه ها از طریق تلاش های خودبخودی بیمار انجام می شوند. ونتیلاتور با هر دم، گاز تازه برای تنفس فراهم می کند و مدار را برای یک فشار مداوم تعیین شده توسط اپراتور تنظیم می کند. CPAP برای ارزیابی پتانسیل خارج کردن لوله در بیمارانی که به طور مؤثر از دستگاه جدا شده اند و حمایت تهویه ای کمی نیاز دارند و در بیمارانی که کارکرد دستگاه تنفسی آنها سالم است و برای محافظت از مجاری هوایی به لوله درون نایی احتیاج دارند، به کار می رود.

1. pressure-control ventilation
2. barotrauma
3. inverse ratio ventilation
4. mean distending pressure
5. airway pressure release ventilation
6. extracorporeal membrane oxygenation
7. partial liquid ventilation
8. ventilation-perfusion matching

۵۰ درصد در دهه قبل به ۳۰ درصد کاهش یافته است.

اناره بیمارارن

پس از آن که بیمار از نظر تبادل گازها پایدار شد، درمان قطعی فرایند زمینه‌ای مسئول نارسایی تنفسی آغاز می‌گردد. به موازات تغییر شرایط بالینی بیمار، باید اصلاحاتی را در زمینه درمان با ونتیلاتور انجام داد. پس از بهبود کارکرد تنفسی بیمار، نخستین اولویت، کاهش سطح حمایت تهویه مکانیکی است. بیمارانی که تحت حمایت کامل تهویه‌ای قرار دارند باید پایش شوند تا در اسرع وقت زمینه برای جداسازی آنها از دستگاه فراهم گردد. پروتکل‌ها و رهنمودهایی برای استفاده توسط کادر پیراپزشک، در مواقعی که پزشکان در دسترس نیستند، تهیه شده است؛ نقش این پروتکل‌ها و رهنمودها در کوتاه‌ساختن مدت تهویه مکانیکی و مدت اقامت در ICU به اثبات رسیده است؛ این پروتکل‌ها و رهنمودها با پیامدهای بسیار خوبی همراه بوده‌اند. بیمارانی که وضعیت آنها پس از آغاز تهیه مکانیکی، همچنان رو به بدتر شدن است، ممکن است نیاز به PEEP، افزایش O_2 یا حالت‌های دیگر تهویه داشته باشند.

حمایت عمومی در طول تهویه

آغاز تهویه مکانیکی معمولاً نیازمند استفاده از داروهای آرامبخش و ضد درد است تا راحتی بیمار در حدی قابل قبول تأمین شود. اغلب این رژیم دارویی شامل ترکیبی از یک بنزدیازپین و یک اوپیوید داخل وریدی می‌باشد. داروهایی که به طور شایع برای این منظور به کار می‌روند عبارتند از: لورازپام، میدازولام، دیازپام، مورفین، و فنتانیل. در ICU باید از تجویز بیش از حد داروهای آرامبخش خودداری کرد. به تازگی کارآزمایی‌هایی برای بررسی اثر قطع روزانه داروهای آرامبخش در بیمارانی که وضعیت تهویه‌ای آنها بهبود یافته است انجام شده‌اند؛ این کارآزمایی‌ها نشان می‌دهند که این کار منجر به کوتاه‌تر شدن طول مدت تهویه مکانیکی و اقامت در ICU می‌گردد.

در بیماران بدون حرکتی که در بخش ICU و تحت تهویه مکانیکی می‌باشند، خطر ترومبوز وریدهای عمقی و

دستگاه‌ها از الگوریتم‌هایی برای جریان استفاده می‌شود که امکان خاتمه چرخه‌ها را به محض رسیدن به معیارهای از پیش تعیین شده فراهم می‌نماید؛ این رویکردها به طور چشمگیری هماهنگی زمانی بین دستگاه و بیمار را بهبود بخشیده است. حالت‌های جدیدتر تهویه، نه تنها زمان بندی را هماهنگ می‌کنند، بلکه برای هماهنگی با تلاش‌های بیمار، میزان کمک را نیز تنظیم می‌کنند. تهویه کمکی متناسب^۱ (PAV) و تهویه کمکی تنظیم شونده از طریق اعصاب^۲ (NAV)، روش‌هایی هستند که در آنها تنفس‌های کمکی از طریق الگوریتم‌هایی داده می‌شوند که نه تنها فشار، حجم و زمان را دربر می‌گیرند، بلکه مقاومت تنفسی و کمپلایانس تنفسی (در PAV) و فعالیت عصبی دیافراگم (در NAV) را نیز شامل می‌شوند. هر چند این روش‌ها به بهبود هماهنگی بین دستگاه و بیمار منجر می‌شوند، اما کاربرد عملی آنها در درمان روتین بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی قرار دارند، نیازمند پژوهش‌های بیشتر است.

راهبردهای تهویه‌ای حفاظتی

صرف‌نظر از آن که از کدام حالت برای تهویه مکانیکی استفاده شود، شواهد به دست آمده از چندین کارآزمایی کنترل شده بزرگ نشان می‌دهند که استفاده از رویکرد تهویه‌ای حفاظتی^۳، با عنایت به اصولی که در ادامه و همچنین در جدول ۱-۳۲۳ به طور خلاصه ذکر می‌شوند، بی‌خطر بوده و بهترین شانس را برای پیامدهای بالینی مطلوب فراهم می‌آورد:

۱. حجم جاری دستگاه را نزدیک به ۶mL به ازای هر کیلوگرم از وزن ایده‌آل بدن تنظیم کنید.
۲. فشار کف (فشار استاتیک در راه‌های هوایی در پایان دم) نباید بالاتر از $30\text{ cmH}_2\text{O}$ باشد.
۳. از پایین‌ترین سطح ممکن اکسیژن دمی (FI_{O_2}) برای نگه داشتن $SpO_2 \geq 90\%$ استفاده کنید.
۴. PEEP را به گونه‌ای تنظیم کنید که آلوتل‌ها باز بمانند و در عین حال، از اتساع بیش از حد آلوتل‌ها و بسته شدن/باز شدن مجدد آنها جلوگیری شود.

با کاربرد تکنیک‌های فوق، میانگین مورتالیتی در بین بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی هیپوکسمیک حاد از تقریباً

1. proportional assist ventilation
2. neurally adjusted assist ventilation
3. protective ventilatory approach

زخم‌های بستر افزایش می‌یابد. برای پیشگیری از ترومبوز وریدی، اغلب پروفیلاکسی به شکل تجویز هپارین زیرپوستی و/یا چکمه‌های ایجداکننده کمپرسیون پنوماتیک انجام می‌شود. هپارین خردشده (fractionated) با وزن ملکولی پایین، ظاهراً به همان اندازه مؤثر است. برای کمک به پیشگیری از زخم‌های بستر، وضع بدن را باید مرتب تغییر داد و از تشک‌های نرم و بادی استفاده کرد. در بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی قرار دارند، پروفیلاکسی بر علیه آسیب مخاطی منتشر دستگاه گوارش اندیکاسیون دارد. آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین (آنتاگونیست‌های گیرنده H_2)، آنتی‌اسیدها و داروهای محافظ سلول (مانند سوکرافالت)، همگی بدین منظور استفاده شده‌اند و ظاهراً مؤثر می‌باشند. باید هر چه زودتر، حمایت تغذیه‌ای از طریق تغذیه روده‌ای با لوله‌های نازوگاستریک و اروگاستریک شروع شده و ادامه یابد. در بیماران بسیار بدحالی که داروهای آرامبخش مصرف می‌کنند، تأخیر در تخلیه معده شایع است، اما به داروهای پیش‌برنده حرکت (مانند متوکلوپرامید) پاسخ می‌دهد. تغذیه تزریقی، یک روش جایگزین برای تغذیه روده‌ای در بیماران مبتلا به پاتولوژی شدید گوارشی که به تهویه مکانیکی درازمدت نیاز دارند می‌باشد.

عوارض تهویه مکانیکی

لوله گذاری درون نای و تهویه مکانیکی، اثرات مستقیم و غیرمستقیمی بر ریه‌ها و مجاری هوایی، دستگاه قلبی - عروقی و دستگاه گوارش دارد. عوارض ریوی عبارتند از: ترومای فشاری، پنومونی بیمارستانی، مسمومیت با اکسیژن، تنگی نای، و از بین رفتن وضعیت طبیعی ماهیچه‌های تنفسی. ترومای فشاری (باروتروما) و ترومای حجمی (volutrauma) باعث اتساع بیش از حد و گسیختگی بافت ریه می‌گردد؛ این رویدادها ممکن است با آمفیزم بینابینی، پنومومدیاستینوم، آمفیزم زیرجلدی یا پنوموتوراکس ظاهر کنند و می‌توانند منجر به رهایش سیتوکین‌ها از بافت‌هایی که بیش از حد متسع شده‌اند گردیده و آسیب بیشتری را سبب شوند. پنوموتوراکسی که از لحاظ بالینی مهم باشد نیازمند توراکوستومی لوله‌ای است. بیماران انتوبه در معرض خطر بالای پنومونی ناشی از ونتیلاتور^۱ (VAP) هستند که این پدیده، ناشی از اسپیراسیون راه‌های هوایی فوقانی در اثر نشست‌های کوچک از اطراف کاف لوله درون نای می‌باشد؛

شایع‌ترین ارگان‌یسم‌های مسؤول این وضعیت عبارتند از: سودومونا آئروژنوز، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، و استافیلوکوک اورئوس. از آنجایی که این وضعیت با مرگ و میر بالایی همراه است، شروع زودهنگام آنتی‌بیوتیک‌های تجربی بر علیه پاتوژن‌های احتمالی توصیه می‌شود. افت فشارخون که ناشی از افزایش فشار درون قفسه سینه و کاهش بازگشت وریدی است، تقریباً همیشه به مایعات داخل عروقی پاسخ می‌دهد. در بیمارانی که تشخیص آنها نارسایی تنفسی به علت خیز آلئول‌هاست، اما در آنها منشأ قلبی یا ریوی خیز نامشخص است، پایش همودینامیک از طریق کارگذاری کاتتر در سرخرگ ریوی ممکن است به روشن شدن علت خیز کمک کند.

اثرات گوارشی تهویه با فشار مثبت عبارتند از: زخم ناشی از استرس^۲ و کlostaz خفیف تا متوسط.

جداسازی از دستگاه تهویه مکانیکی

تصمیم برای جداسازی به محض آن که بیماری تنفسی شروع به بهبود کرد، باید جداسازی بیمار از دستگاه تهویه مکانیکی را مدنظر قرار داد. هر چند ظرفیت پیشگویی چندین متغیر بالینی و فیزیولوژیک مورد بررسی قرار گرفته است، اما نظر کارگروه جداسازی از دستگاه^۳ شامل توصیه‌های زیر است: (۱) آسیب ریوی، پایدار (stable) شده و یا در حال بهبود باشد، (۲) تبادل گازها با نسبت پایین PEEP/FI_{O₂} (نسبت زیر ۸cmH₂O و ۰/۵ < FI_{O₂}) کافی باشد، (۳) متغیرهای همودینامیک پایدار باشند (و بیمار داروی تنگ‌کننده عروق مصرف نکند)، و (۴) بیمار بتواند تنفس‌های خودبخودی را آغاز کند. این موارد را دست‌کم بایستی به صورت روزانه چک نمود. چنانچه به نظر برسد که بیمار قادر به شروع جداسازی از دستگاه است، توصیه کارگروه فوق این است که آزمون تنفس خودبخودی (SBT)^۴ انجام شود، زیرا چندین کارآزمایی تصادفی شده از این رویکرد پشتیبانی می‌کنند (شکل ۲-۲۲۳). SBT مستلزم ارزیابی یکپارچه بیمار طی تنفس خودبخودی، همراه با حمایت تهویه‌ای اندک یا عدم حمایت تهویه‌ای است. SBT معمولاً به طرق زیر انجام می‌شود: قطعه T (T-piece) با CPAP حدود ۵-۱cmH₂O، قطعه T با فشار ۵-۷cmH₂O یا PSV

1. ventilator-associated pneumonia

2. stress-ulcer

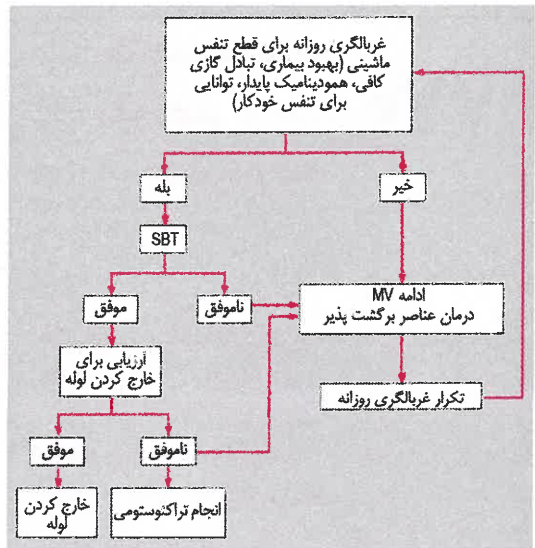
3. weaning task force

4. spontaneous breathing trial

زود هنگام تر لوله همراه با استفاده پیشگیرانه از NIV، با نتایج خوبی همراه بوده است. در حال حاضر استفاده از NIV به منظور تسریع در جداسازی بیمارانی که به علل دیگر دچار نارسایی تنفسی شده‌اند، اندیکاسیون ندارد.

تهویه مکانیکی دراز مدت و تراکئوستومی ۵-۱۳

درصد از بیمارانی که زیر تهویه مکانیکی هستند، به دوره‌های دراز مدت تهویه مکانیکی (بیش از ۲۱ روز) نیاز خواهند داشت. در این بیماران، کادر درمانی باید در مورد لزوم و همچنین زمان انجام تراکئوستومی تصمیم بگیرند. این تصمیم‌گیری بر پایه سنجش منافع و خطرات تراکئوستومی و انتوباسیون طولانی مدت در هر فرد، ترجیح بیمار و پیامدهای بالینی مورد انتظار انجام می‌گیرد. گمان می‌رود که تراکئوستومی راحت تر بوده، نیاز به آرامبخشی کمتری داشته، و ایمنی بیشتر را برای راه‌های هوایی فراهم می‌کند؛ همچنین به نظر می‌رسد که تراکئوستومی، زمان مورد نیاز برای جداسازی بیمار از دستگاه را کاهش می‌دهد. با این حال، تراکئوستومی در ۴۰-۵ درصد موارد، با عوارضی مانند خونریزی، ایست قلبی - تنفسی، هیپوکسی ناشی از فقدان راه‌های هوایی، آسیب‌های ساختمانی، پنوموتوراکس پس از تراکئوستومی، پنومومدیاستن، و عفونت زخم همراه است. در تراکئوستومی دراز مدت، عوارض پیچیده‌ای مانند تنگی نای، گرانولاسیون، و آروزیون سرخرگ بی‌نام (innominate) روی می‌دهند. عموماً پذیرفته شده است که چنانچه بیمار بیش از ۱۴-۱۰ روز به تهویه مکانیکی نیاز دارد، تراکئوستومی اندیکاسیون داشته و باید در شرایط مناسب برای انجام آن برنامه‌ریزی کرد. این که تراکئوستومی بر بالین بیمار انجام شود یا به عنوان یک عمل جراحی انجام گیرد، به منابع محلی و تجربه کادر درمانی بستگی دارد. به نظر می‌رسد که حدود ۱۰-۵ درصد از بیماران را نمی‌شود در ICU از دستگاه جدا کرد. این بیماران ممکن است از انتقال به واحدهای ویژه‌ای که در آنها رویکردی چندوجهی (شامل بهینه‌سازی تغذیه، کار درمانی همراه با توانبخشی و روش‌های جداسازی آهسته‌تر، از جمله روش‌های SIMV همراه با PSV که در ۳۰ درصد موارد منجر به جداسازی موفق از دستگاه می‌شوند) سود ببرند. متأسفانه ممکن است نهایتاً حدود ۲ درصد از بیمارانی که زیر تهویه هستند، قادر به جداسازی از دستگاه



شکل ۲-۳۲۳ راهنمای فلوجارت روزانه، جهت بررسی جداسازی بیمار از دستگاه تهویه مکانیکی اگر تلاش جهت اکستوبه کردن بیمار با شکست مواجه شد باید تراکئوستومی را مدنظر قرار داد.

به منظور خنثی کردن مقاومت ناشی از لوله درون نای. به محض آن که مشخص شد بیمار می‌تواند به طور خودبخود نفس بکشد، باید در موارد خارج سازی راه هوایی مصنوعی تصمیم‌گیری شود؛ این امر تنها زمانی باید انجام شود که این جمع‌بندی حاصل گردد که بیمار قادر به حفاظت از راه هوایی خود بوده، می‌تواند سرفه کند و ترشحات خود را پاک کند، و به قدر کافی هوشیار هست که بتواند از دستورات پیروی کند. به علاوه، فاکتورهای دیگری نیز باید لحاظ شود، از جمله دشواری احتمالی در جایگزینی لوله در صورت لزوم. چنانچه دشواری در راه‌های هوایی فوقانی مورد شک باشد، ارزیابی این امر از طریق تست "نشت کاف" (بررسی وجود حرکت هوا در اطراف کاف باد شده لوله درون نای) مورد حمایت برخی از متخصصین داخلی است. به رغم به کارگیری همه این روش‌ها، حدود ۱۵-۱۰ درصد از بیمارانی که لوله آنها خارج می‌شود، دوباره نیاز به لوله گذاری پیدا می‌کنند. برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهند که برای پرهیز از لوله گذاری دوباره، می‌توان از NIV استفاده کرد؛ این امر به ویژه در بیمارانی که در پی حمله COPD دچار نارسایی تهویه‌ای شده‌اند، سودمند است. در این گروه از بیماران، خارج کردن

نبوده و برای ادامه حیات، وابسته به حمایت تهویه ای باشند. بیشتر این ها در مراکز مراقبت های طولانی مدت باقی می مانند، هر چند شماری از آنها که دارای پشتیبانی قوی اجتماعی، اقتصادی و خانوادگی هستند، ممکن است بتوانند تحت تهویه مکانیکی در منزل، به حیات خود ادامه دهند.

طوب مربوط به غواصی و طب هیپرباریک

Michael H. Bennett,
Simon J. Mitchell

طوب مربوط به غواصی و طب هیپرباریک چیست؟

این فصل تنها به صورت کامپیوتری ارائه شده است، و بر روی DVD که همراه این کتاب است، موجود می باشد (همانند پزشکی الحاقی / هاریسون آنلاین) و کتاب الکترونیک "app" editions of HPIM 19e, (eBook)

بیماری ارتفاع

Buddha Basnyat
Geoffrey Tabin

این فصل تنها به صورت کامپیوتری ارائه شده است، و بر روی DVD که همراه این کتاب است، موجود می باشد (همانند پزشکی الحاقی / هاریسون آنلاین) و کتاب الکترونیک "app" editions of HPIM 19e, (eBook)

طب هیپرباریک^۶ به معنای درمان مشکلات سلامتی به کمک مواجهه کل بدن با فشارهای بالاتر از یک اتمسفر (۷۶۰ میلی متر جیوه) می باشد. در عمل این امر تقریباً همیشه به معنای تجویز اکسیژن هیپرباریک^۷ (HBO₂T) است. انجمن طب زیر دریا و فشار بالای محیطی (UHMS)^۸ اصطلاح HBO₂T را چنین تعریف می کند: "درمانی که در آن بیمار در حالی که داخل محفظه ای درمانی با فشاری بالاتر از فشار در سطح دریا (مثلاً بالای یک اتمسفر مطلق^۹) قرار دارد، اکسیژن ۱۰۰٪ استنشاق می کند" محفظه درمانی، اتاقکی نفوذناپذیر نسبت به هوا است که بسته به زمینه بالینی و تاریخی، آن را محفظه هیپرباریک، محفظه فشار مجدد^{۱۰}، و یا محفظه رفع فشار^{۱۱} می نامند. این محفظه ها را می توان جهت ایجاد فشار بر روی یک بیمار (محفظه تک نفره) و یا چندین بیمار و همراهان لازم برای آنها

کوه ها $\frac{1}{3}$ سطح کره زمین را می پوشانند؛ ۳۸ میلیون نفر به صورت دائمی در ارتفاع ۲۴۰۰ متر یا بالاتر زندگی می کنند و سالانه ۱۰۰ میلیون نفر به نواحی مرتفع سفر می کنند. اسکی بازان در آسپن^۱، زابرین مذهبی در لاهاسا^۲، مسافرین و کوهنوردان در کلیمانجارو و یا اورست، و نیروهای نظامی مستقر در نواحی مرتفع همگی در معرض خطر بروز بیماری حاد کوه^۳ (AMS)، ادم مغزی ناشی از ارتفاع^۴ (HACE)، ادم ریوی ناشی از ارتفاع^۵ (HAPE) و سایر مشکلات مربوط به ارتفاع می باشند. AMS عارضه ای خوش خیم است، در حالی که HACE و HAPE می توانند مرگبار باشند. بیماری ارتفاع معمولاً در ارتفاع بالای ۲۵۰۰ متر روی می دهد، ولی حتی در ارتفاع ۱۵۰۰ تا ۲۵۰۰ متر نیز دیده شده است. در کوه اورست در ناحیه نپال حدود ۵۰٪ از کوهنوردانی که به ارتفاع بیش از ۴۰۰۰ متر برای ≤ 5 روز صعود می کنند دچار AMS می شود، به همین صورت در ۸۴٪ افرادی که در ارتفاع ۳۸۶۰m پرواز می کنند. میزان بروز HACE و HAPE بسیار کمتر از AMS است با حدود تخمینی ۱/۱۰ تا ۴٪.

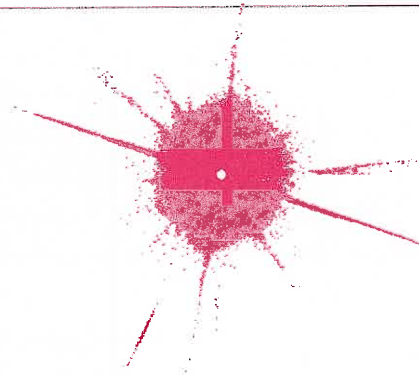
1. aspen
2. Lhasa
3. acute mountain sickness
4. high-altitude cerebral edema
5. high-altitude pulmonary edema
6. hyperbaric medicine
7. hyperbaric oxygen therapy
8. undersea and hyperbaric medical society
9. atmosphere absolute (ATA)
10. recompression chamber
11. decompression chamber

مهمتر از همه پیش‌زمینه ضعیف مربوط به فیزیولوژی عمومی اکسیژن و اکسیژن درمانی در دانشکده‌های پزشکی، و افراد کلاهبردای هستند که درمان با اکسیژن هیپرباریک را به عنوان اکسیر حیات (اغلب با استفاده از هوای معمولی) توصیه می‌کنند. سرمایه‌گذاری برای تحقیقات علمی و بالینی، در فضایی که داروهای شیمیایی فراوان، ارزان و نامحدود هستند، دشوار است. با این حال، اخیراً با توجه به سرمایه‌گذاری مؤسسه ملی سلامتی^۲ (NIH) جهت تحقیق بر روی مکانیسم‌های مربوطه و همچنین سرمایه‌گذاری ارتش ایالات متحده بر روی بررسی‌های بالینی، نشانه‌هایی از ارتقای درک عمومی از اهمیت بالقوه HBO₂T دیده می‌شود.

(محفله چند نفره) به کار برد (شکل‌های ۱-۵۲e و ۲-۵۲e) از لحاظ تاریخی این محفله‌های فشاری اولین بار جهت درمان غواصان و کارگرانی که در نواحی پرفشار کار می‌کردند و دچار بیماری رفع فشار^۱ (DCS یا خمیدگی)^۲ بودند به کار رفته‌اند. گرچه پیشگیری و درمان اختلالات مربوط به رفع فشار در طی غواصی، هوانوردی و سفر به فضا به صورت حیطة‌ای تخصصی در آمده است، ولی همچنان ارتباطی نزدیک با مفهوم وسیع‌تری به نام طب هیپرباریک دارد. به رغم افزایش شناخت در زمینه مکانیسم‌ها و بهبود شواهد مربوطه، طب هیپرباریک همچنان تلاش می‌کند که به صورت یک روش درمانی "معتبر و قانونی" در مقیاس وسیع پذیرفته شود. عوامل متعددی در این زمینه مؤثرند، ولی

1. decompression sickness
2. the bends
3. National Institute of Health

نمایه



- | | |
|--|------------------------------------|
| آسم شکننده، ۱۷۰ | آرتریت روماتوئید، ۱۸۹، ۲۳۸ |
| آسم مزمن، ۱۶۷ | آزاتیوپرین، ۱۶۶، ۲۳۳، ۲۳۵، ۲۴۲ |
| مکانیسم‌ها، ۱۶۹ | آزیست، ۱۸۶، ۱۹۵ |
| آسم مقاوم به درمان، ۱۶۹ | آزیستوز، ۱۸۶، ۱۸۹ |
| آسم مقاوم به کورتیکواستروئید، ۱۶۹ | آزمون ورزش قلبی - ریوی، ۲۳۱ |
| آسم ناشی از ورزش، ۱۵۲ | آسپرژیلوس برونکوپولمونری، ۱۷۱ |
| آسیب‌دیدگی حجمی ناشی از ونتیلاتور، ۲۷۵ | آسپرژیلوس فومیگاتوس، ۱۷۱ |
| آکرلونیتریل، ۱۹۵ | آسپرین، ۱۵۲، ۱۷۰ |
| آلبورتول، ۱۶۳ | آسپیراسیون سوزنی از طریق پوست، ۱۲۶ |
| آلبومین، ۱۶ | آسیب‌شناسی، ۱۵۳ |
| آلرژن‌ها، ۱۵۱ | افراد مسن، ۱۷۱ |
| آلوپورینول، ۱۶۴ | التهاب، ۱۵۴ |
| آمبولکتومی، ۱۰۲ | تست‌های عملکرد ریه، ۱۶۰ |
| آمبولی غیرترومبوزی ریوی، ۹۵ | تشخیص، ۱۶۰ |
| آمبولی مایع آمنیوتیک، ۹۵ | تشخیص‌های افتراقی، ۱۶۲ |
| آمفیزم، ۲۱۰، ۲۱۱، ۲۱۲ | تظاهرات بالینی، ۱۶۰ |
| آمفیزم تمام انگورکی، ۲۱۳ | جراحی، ۱۷۱ |
| آمفیزم مرکز انگورکی، ۲۱۲ | حاملگی، ۱۷۱ |
| آمینوفیلین، ۱۶۴ | سیگارکشیدن، ۱۷۱ |
| آمین‌های معطر، ۱۹۳ | شیوع، ۱۴۸ |
| آمیودارون، ۲۳۹ | ملاحظات ژنتیکی، ۱۴۹ |
| آنتی‌بادی ضد J0-۱، ۲۳۹ | واکنش‌پذیری مجاری هوایی، ۱۶۱ |
| آنتی‌لکوترین، ۱۶۶ | آسم حساس به آسپرین، ۱۷۰ |
| آنژیوت لنفوسیتی خوش خیم، ۲۴۲ | آسم ذاتی، ۱۵۱ |
| آنژیوگرافی ریوی، ۱۲۵ | آسم، ۱۴۸ |
| اثوزینوفیل، ۱۵۶ | تظاهرات بالینی، ۱۶۸ |
| | آسم شدید حاد، ۱۶۸ |

- اپی نفرین، ۱۷۰
ادم ریوی، ۱۶
ارتوپنه، ۱۴
ازکارافتادگی، ۱۹۵
ازکارافتادگی کامل، ۱۹۵
ازکارافتادگی نسبی، ۱۹۵
استافیلوکوک اورئوس، ۶۷، ۷۴
استرپتوکوک پنومونیه، ۶۷، ۷۳، ۷۶، ۲۲۴
استرس اکسیداتیو، ۱۵۷
اسکلرودرمی، ۱۸۹
اسکلروز سیستمیک پیشرونده، ۲۳۸
اسید آنهیدرید، ۱۹۳
اشریشیا کولی، ۷۴
افوزیون پاراپنومونیک، ۲۴۵
افوزیون ثانویه به بدخیمی، ۲۴۶
افوزیون جنبی
تشخیص افتراقی، ۲۴۸
رویکرد تشخیصی، ۲۴۴
سبب شناسی، ۲۴۴
اکسید نیتریک، ۱۵۸
اکسیدهای نیتروژن، ۱۹۶
اکسیژن، ۲۲۲
التهاب سلی جنب، ۲۴۶
انتروباکتر، ۷۴
اندوتلین ۱، ۱۵۹
اورانیم، ۱۹۷
ایپراتروپیوم بروماید، ۱۶۴
ایپراتروپیوم برومید، ۲۲۱
ایزوپروپانول، ۱۹۵
ایمونوترابی، ۱۶۷
اینترفرون گاما، ۲۴۷
اینترلوکین -۱، ۱۵۶
اینترلوکین -۱، ۲۸۵
اینترلوکین -۸، ۲۸۵
اینترلوکین ۱، ۶۶
بتا آگونست، ۲۲۱
برآمدگی هامپتون، ۹۶
- برونشیت ائوزینوفیلیک، ۱۵۳
برونشیولیت تنفسی، ۲۲۹، ۲۳۶
برونکودیلاتورها، ۲۲۰
برونکوسکوپ، ۱۲۶
برونکوسکوپ با برونکوسکوپ فیبر اپتیک قابل انعطاف، ۱۲۶
برونکوسکوپ فیبر اپتیک، ۲۳۱
بریلیوم، ۱۹۱، ۱۹۵
بکلوماتازون دی پروپیونات، ۱۶۷
بوپروپیون، ۲۲۰
بیسینوز، ۱۹۲
بیماری انسدادی مزمن ریوی
پاتوفیزیولوژی، ۲۱۳
پاتولوژی، ۲۱۲
تظاهرات بالینی، ۲۱۷
سیر طبیعی، ۲۱۷
عوامل خطر ساز، ۲۱۴
معیارهای GOLD، ۲۱۸
مکانیسم آسیب زایی، ۲۱۰
یافته های آزمایشگاهی، ۲۱۹
بیماری انسدادی مزمن ریه، ۱۶۲
بیماری بریلیومی مزمن، ۱۹۱
بیماری بینایی ریه
آزمون های کارکرد ریوی، ۲۳۰
بیماری ارثی همراه، ۲۴۲
شرح حال، ۲۲۶
علامه و نشانه های تنفسی، ۲۲۹
مرتبط با کشیدن سیگار، ۲۳۶
مطالعات تصویربرداری از قفسه سینه، ۲۳۰
معاینه فیزیکی، ۲۲۹
ناشی از دارو، ۲۳۹
همراه با پاسخ گرانولوماتو در بافت ریوی یا ساختمان های رگی، ۲۴۲
یافته های آزمایشگاهی، ۲۲۹
بیماری راه های هوایی کوچک، ۲۱۰
بیماری ریوی گرانولوماتو، ۲۲۶
بیماری ریه کشاورزان، ۱۹۲

- بیماری کارگر قارچ خوراکی، ۱۹۲
بیماری کارگر مالت، ۱۹۲
بیماری گوشه، ۲۲۸
بیماری‌های بینابینی ریه، ۲۲۵
مکانیسم بیماری‌زایی، ۲۲۶
بیماری‌های ریوی محیطی
آزمون‌های کارکرد ریوی، ۱۸۵
پرتونگاری قفسه سینه، ۱۸۵
شرح حال، ۱۸۴
معاینه فیزیکی، ۱۸۴
بیوپسی از طریق برونش، ۱۲۷
پپتید ناتری اورتیک پیش مغزی N- ترمینال، ۲۴۵
پرتونگاری معمولی، ۱۲۰
پردنیزولون، ۱۶۰، ۱۶۶، ۱۷۱
پردنیزون، ۱۶۰، ۱۶۵، ۱۷۱، ۲۲۱، ۲۳۳
پروتئین کیناز فسفاتاز -۱، ۱۶۵
پروتئینوز آلوئولی ریوی، ۲۳۹
پروهایی ریه، ۲۱۳
پسودوموناس آئروژینوزا، ۶۷، ۷۶، ۸۳، ۸۵
پلاتی‌پنه، ۱۵
پلی‌آرتریت ندوزا، ۱۶۲
پلی‌میوزیت، ۲۳۹
پنوماتوسل، ۷۰
پنوموتوراکس، ۲۴۸
پنوموتوراکس ترومایی، ۲۴۹
پنوموتوراکس ثانویه، ۲۴۹
پنوموتوراکس خودبخودی، ۲۴۸
پنوموتوراکس خودبخودی اولیه، ۲۴۸، ۲۴۹
پنوموتوراکس فشاری، ۲۴۹
پنوموسیستیس جیرووسی، ۱۲۷، ۱۲۵
پنوموکونیوز روماتوئیدی، ۲۳۸
پنوموکونیوز عارضه دار، ۱۹۰
پنوموکونیوز کارگران معدن زغال سنگ، ۱۹۰
پنومومدیاستن، ۲۵۱
آسیب‌شناسی، ۶۶
پاتوفیزیولوژی، ۶۵
تعریف، ۶۵
- پنومونی اتوزینوفیلی، ۱۶۲
پنومونی اتوزینوفیلیک، ۲۲۹، ۲۳۶، ۲۳۹
پنومونی ارگانیزان، ۲۲۹
پنومونی استافیلوکوک اورئوس، ۶۸
پیش‌آگهی، ۷۷
پیشگیری، ۷۷
تشخیص، ۷۰
تظاهرات بالینی، ۶۹
سبب‌شناسی، ۶۷
عامل میکروبی، ۶۷
عوامل همه‌گیرشناختی خطر ساز، ۶۹
همه‌گیرشناسی، ۶۸
پنومونی اکتسابی از اجتماع، ۶۷
پنومونی اکتسابی از بیمارستان، ۸۶
پنومونی بینابینی، ۲۲۶
پنومونی بینابینی پوسته‌ریز، ۲۳۶
پنومونی بینابینی غیراختصاصی، ۲۳۴، ۲۳۶
پنومونی پنوموسیستیس، ۶۷
پنومونیت بینابینی لنفوسیتی، ۲۴۳
پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت، ۲۲۹، ۲۳۶
پنومونی حاد بینابینی، ۲۳۵
پنومونی سازمان‌یافته کریپتوزنیک، ۲۳۵
پنومونی، ۶۵
پنومونی لیپوئید، ۲۲۹
پیش‌آگهی، ۸۵
پیشگیری، ۸۵
پیگیری، ۸۵
تشخیص، ۸۱
تظاهرات بالینی، ۸۱
درمان اختصاصی، ۸۳
درمان تجربی، ۸۳
رویکرد بالینی، ۸۲
سبب‌شناسی، ۷۸
عدم بهبود، ۸۴
عوارض، ۸۴
همه‌گیرشناسی، ۷۹
پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، ۷۸

- پنومونی نکروزان، ۸۵
پنومونی نکروزدهنده، ۶۸
پنومونیه، ۶۷
پنی سیلامین، ۲۳۳
پورپورای هنوخ شوئن لاین، ۲۴۱
پیوند ریه، ۲۶۶
عوارض جانبی، ۱۶۴
مصارف بالینی، ۱۶۴
تثوفیلین، ۱۶۴، ۱۷۰، ۲۲۱، ۲۲۴
تالک، ۱۹۵
تب بخار پلیمر، ۱۹۳
تب ناشی از دود فلز، ۱۹۳
تریوتالین، ۱۶۳
ترکیبات آرسینک، ۱۹۵
ترومبوآمبولی وریدی
پیشگیری، ۱۰۳
تشخیص افتراقی، ۹۵
روش های تشخیصی تهاجمی، ۹۷
روش های تصویربرداری غیرتهاجمی، ۹۵
ترومبو اندارتکتومی روی، ۱۰۲
تریامسینولون استونید، ۱۶۶
تست تکثیر لئفوسیتی بریلیوم، ۱۹۱
تنگی تنفس
ارزیابی، ۱۲
الگوریتم ارزیابی، ۱۷
تشخیص افتراقی، ۱۲
مکانیسم، ۱۱
تنگی نفس، ۱۱، ۲۲۹
تنگی نفس شبانه، ۱۴
توبروس اسکروز، ۲۲۹، ۲۴۰، ۲۴۲
توده های مدیاستن، ۲۵۰
توراستنز، ۱۲۶
تورا کو تومی، ۱۲۹
توموگرافی کامپیوتری، ۱۲۱
تیروتوکسیکوز، ۱۵۳
تیوتروپیم برومید، ۱۶۷
تیوتروپیم، ۲۲۱
جراحی قفسه سینه به کمک ویدیو، ۱۲۹
جمع آوری خلط، ۱۲۵
منشأ غیر قلبی، ۱۸
منشأ قلبی، ۱۷
خیز ریوی، ۱۹
N- استیل سیستئین، ۲۲۲
a۱- آنتی تریپسین، ۲۱۶
b- لاکتام، ۷۶
داروهای ضد IgE، ۱۶۶
داکسی سیکلین، ۲۴۶، ۲۴۹
درماتوفاگوئید پترونیسینوس، ۱۴۸
درماتومیوزیت، ۲۳۹
دوبوتامین، ۱۰۱
دوپامین، ۱۰۱
دو-کلرومتیل اتر، ۱۹۵
دی ایزوسانات، ۱۹۳
رادون، ۱۹۶
رادیوم، ۱۹۷
ریه کشاورزان، ۱۹۲
سارکوئیدوز، ۱۲۳، ۲۲۸، ۲۲۹
سالمترو، ۱۶۳
سالیسیلات، ۱۵۲
سایر غبارهای غیرآلی، ۱۹۱
سلنیوم، ۱۵۰
سلول های دندریتیک، ۱۵۶
سلول های کلارا، ۲۱۲
سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، ۶۶
سندرم چرج - اشتراوس، ۲۲۹
سندرم خونریزی منتشر آلونولی، ۲۲۹
الگوریتم درمان اولیه، ۲۹۲
پاتوفیزیولوژی، ۲۸۵
پیش آگهی، ۲۹۱
توصیه های مبتنی بر شواهد برای درمان، ۲۹۱
سبب شناسی، ۲۸۵
سیر بالینی، ۲۸۵
سندرم زجر تنفسی حاد، ۶۶، ۲۸۴
سندرم churg-strauss، ۱۶۲

- سندرم ساختمان درسته، ۱۹۷
سندرم شوگرن، ۲۳۹، ۲۴۳
سندرم کاپلان، ۱۹۰، ۲۳۸
سندرم گودپاسچر، ۲۴۲
سندرم نفروتیک، ۱۶
سندرم هامان ریچ، ۲۳۵
سندرم هرمانسکی - پودلاک، ۲۲۸، ۲۴۲
سورفاکتانت، ۲۱۲
سونوگرافی، ۱۲۰
سیتوکین، ۱۵۷
سیروز، ۱۶
سیکلو سپورین، ۱۶۶، ۲۳۳
سیکلو فسفامید، ۲۳۳، ۲۴۲
سیلیکوز، ۱۸۹، ۲۲۹
سیلیکوز پیچیده، ۱۸۹
سیلیکوز حاد، ۱۸۹
سیلیکوز ساده، ۱۸۸
سیلیکوز مزمن، ۱۹۰
شاخص شدت پنومونی، ۷۲
شستشوی برونکوالوئولار، ۲۳۲
شیلونوراکس، ۲۴۷
صافی‌های ورید اجوف تحتانی، ۱۰۱
طلا، ۱۶۶
ظرفیت انتشار، ۲۳۰
عامل نکروز تومور، ۶۶
غبار غلات، ۱۹۲
غبارهای آلی، ۱۹۱
فاکتور رشد مشتق از پلاکت، ۱۵۹
فاکتور نکروز تومور آلفا، ۱۵۷، ۲۸۵
فاکتور a نکروز تومور، ۲۱۱
فاکوماتوز، ۲۴۲
فرمالدئید، ۱۹۵
فلوروکینولون، ۷۴
فورموتروپ، ۱۶۳
فوروسامید، ۱۶
فونداپارینوکس، ۹۸، ۹۹
فیبروز ایدیوپاتیک ریوی، ۲۲۸
فیبروز حجیم پیشرونده، ۱۸۹
فیبروز ریوی، ۲۲۸، ۲۳۱
فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، ۱۲۳، ۲۳۳
تظاهرات بالینی، ۲۳۳
یافته‌های بافت‌شناختی، ۲۳۳
فیبروز ریوی ایدیوپاتیک خانوادگی، ۲۲۸
قانون لاپلاس، ۲۱۴
کارسینوماتوز لنفانژیت، ۲۲۹
کارسینوم لنفانژیته، ۱۲۳
کارموستین، ۲۳۹
کروم، ۱۹۵
کرومولین سدیم، ۱۶۶
کرومون، ۱۶۶
کریپتوکوکوز، ۲۳۶
کلامیدیا پنومونیه، ۶۷، ۲۲۴
کلشی سین، ۲۳۳
عوارض جانبی، ۱۶۵
مصارف بالینی، ۱۶۵
نحوه اثر، ۱۶۵
کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، ۱۶۵
کورتیکواستروئیدهای خوراکی، ۱۶۵
کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، ۱۶۵
کوکسیلا بورنتی، ۷۲
گاناگلوبولین وریدی، ۱۶۶
گرانولوم اتوزینوفیلیک، ۱۲۳، ۲۲۸
گرانولوماتوز، ۲۴۲
گرانولوماتوز برونکوستریک، ۲۴۳
گرانولوماتوز سارکوئید نکروزان، ۲۴۲
گرانولوماتوز سلول لانگرهانس، ۲۲۸
گرانولوماتوز لنفوماتوئید، ۲۴۳
گرانولوماتوز مرکز برونشی، ۲۴۳
گرانولوماتوز وگنر، ۲۳۶
گلوکوکورتیکوئید، ۲۲۵، ۲۳۲
گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی، ۲۲۱
گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی، ۲۲۱
لاراز برونکوالوئولار، ۱۲۷، ۲۳۱
لژیونلا، ۶۷

- لکوترین B₄، ۲۸۵
 لکوسیدین پانتون - والتاین، ۷۴
 لنفانژیولیومیوماتوز، ۲۲۸، ۲۲۹
 لنفانژیولیومیوماتوز ریوی، ۲۴۰
 لنفوسیت‌های T، ۱۵۶
 لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۲۳۸
 لینزولید، ۷۶
 ماست سل‌ها، ۱۵۵
 ماکروفاژها، ۱۵۶
 مایکوباکتریوم توپرکولوزیس، ۷۰
 متاکولین، ۲۱۵
 متالوپروتئیناز-۹ ماتریکس، ۲۱۱
 متوترکسات، ۲۳۳
 متوترکسات، ۱۶۶
 متیل پردنیزولون، ۱۶۵
 متیل گزانترین، ۲۲۴
 مدیاستن خلفی، ۲۵۰
 مدیاستن قدامی، ۲۵۰
 مدیاستن میانی، ۲۵۰
 مدیاستینوتومی، ۱۲۸
 مدیاستینوسکوپي، ۱۲۸
 مدیاستینیت حاد، ۲۵۰
 مدیاستینیت مزمن، ۲۵۰
 مزوتلیوم، ۱۸۸، ۲۴۶
 منیزیم، ۱۵۰
 موراکسلاکاناراليس، ۲۲۴
 مونته‌لوکاست، ۱۶۶
 مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز، ۱۶۹
 مهارکننده‌های فسفودی‌استراز-۴، ۱۶۷
 میکوپلازما پنومونیه، ۶۷، ۲۲۴
- نارسایي تنفسي، ۲۷۵
 نارسایي تنفسي هيپوکسمیک حاد، ۲۷۵
 ندوکرومیل سدیم، ۱۶۶
 نشانه پالا، ۹۶
 نشانه وسترمارک، ۹۶
 نشانه هامان، ۲۵۱
 نظریه الاستاز: آنتی‌آلستاز، ۲۱۰
 نظریه بریتیش، ۲۱۵
 نظریه داج، ۲۱۵
 نوتروفیل، ۱۵۶
 نوروفیبروماتوز، ۲۲۹، ۲۴۲
 وارفارین، ۹۹
 واسکولیت گرانولوماتو، ۲۴۲
 واکنش زنجیره پلیمرز، ۷۱
 وانکومایسین، ۷۶
 ویتامین A، ۱۵۰
 ویتامین C، ۱۵۰
 وینیل کلراید، ۱۹۵
 هپارین با وزن مولکولی کم، ۹۸
 هپارین خرد نشده، ۹۸
 هموتوراکس، ۲۴۷
 هموفیلوس آنفلوانزا، ۶۷، ۲۲۴
 هیپوتیروئیدیسم، ۱۵۳
 هیدروتوراکس کبدی، ۲۴۵
 هیدروکورتیزون، ۱۶۵
 هیستامین، ۲۱۵
 هیستون دِاستیلاز-۲، ۲۱۱
 هیستون دِاستیلاز-۲، ۱۶۵
 هیستوسیتوز سلول لانگرهانس ریوی، ۲۲۸، ۲۳۷
 هیستوسیتوز X، ۲۲۸